

Aus der Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und
Physikalische Therapie im Klinikum Steglitz (Fachbereich 2)
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Ernst

**GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
BEI PERIOPERATIVER THROMBEMBOLIE-PROPHYLAXE
MIT HEPARIN-DIHYDROERGOTAMIN UND SEINER
KOMBINATION IN DER CHIRURGIE**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rudolf Hermann Rieser
aus Ravensburg

1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546605_0032

Aus der Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und
Physikalische Therapie im Klinikum Steglitz
(Fachbereich 2) der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof.Dr.med. H.Ernst

GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
BEI PERIOPERATIVER THROMBEMBOLIE-PROPHYLAXE
MIT
HEPARIN - DIHYDROERGOTAMIN UND SEINER
KOMBINATION
IN DER CHIRURGIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rudolf Hermann Rieser
aus Ravensburg

Referent: Prof. Dr. med. K. Koppenhagen
Korreferent: Prof. Dr. med. R. Thom

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7. 11. 1983

gewidmet
meinen ELTERN
in aufrichtiger Dankbarkeit
für die unermüdliche Geduld und Hilfe
bei meiner Ausbildung zum Arzt

Das Aktivste, was ein Mensch
tun kann, ist nicht, daß er
irgend etwas tut, sondern
daß er es mit Hingabe tut.

Die Hingabe aber
ist das Vorrecht und die
Qual des Menschen.

José Ortega y Gasset

Herrn Prof. Dr. K. Koppenhagen danke ich für die Überlassung des Themas und für die stets großzügige Förderung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. K. Breddin, Frankfurt, bin ich für die Durchführung der Bestimmungen für Plasmaheparin, Antithrombin III und Beta-Thromboglobulin zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. R. Haering danke ich für die Erlaubnis zur Durchführung der Untersuchungen in der chirurgischen Abteilung im Klinikum Steglitz.

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
I. EINLEITUNG	8
II. BESPRECHUNG DER LITERATUR	9
1. Die venöse Thrombose	9
1.1 Pathogenese	9
1.1.1 Läsionen der Gefäßwand	10
1.1.2 Stase	12
1.1.3 Hyperkoagulabilität	13
2. Möglichkeiten der medikamentellen Ein- flußnahme zur Verhinderung, respektive Senkung der postoperativen Thrombosefre- quenz am Beispiel Heparin-Dihydroergota- min	16
2.1 Heparin	16
2.2 Chemie	16
2.3 Wirkungsweise von Heparin	17
2.4 Klinische Anwendung	22
2.5 Dihydroergotamin (DHE)	23
2.6 Klinische Erfahrungen unter Anwendung der Kombination Heparin-Dihydroergota- min	24
3. Gerinnungsphysiologische Studien unter Anwendung der subcutanen low-dose-Hepa- rin Thrombose-Prophylaxe	
Aktivierete partielle Thromboplastinzeit (APTT) - Thrombinzeit (TZ) - Heparin - spiegel - Fibrinogen	24
4. Antithrombin III, praeoperativer Indika- tor hinsichtlich einer Disposition zur Thrombose?.....	27
5. Untersuchungen der Thrombocytenfunktion unter Applikation der subcutanen low- dose Heparin-Thromboseprophylaxe	
Thrombocyten - Thrombocytenaggregation..	28

	Seite
6.	Beta-Thromboglobulin 30
7.	Problemstellung 40
III	PATIENTENGUT UND METHODIK 41
IV	ERGEBNISSE 51
1.	Thrombosefrequenz und hämorrhagische Komplikationen 52
2.	Verhalten gerinnungsphysiologischer Parameter bei perioperativer Thromb- embolieprophylaxe bezogen auf throm- bosepositive und -negative Radiofibri- nogen tests (RFT) APTT - TZ - Heparinspiegel - Fibrino- gen..... 55
3.	Antithrombin III - praeoperative Un- tersuchungen 83
4.	Untersuchung der Thrombocyten und Thrombocytenaggregation bei Patienten mit positivem und negativem RFT 85
5.	Verhalten der Beta-Thromboglobulin- Plasmaspiegel 92
V	DISKUSSION UND SCHLUSSBETRACHTUNG .. 103
VI	ZUSAMMENFASSUNG - SUMMARY 116
VII	LITERATURVERZEICHNIS 119
VIII	LEBENS LAUF 137

I EINLEITUNG

In der Bibliothèque Nationale in Paris (MS Fr 2829, Folio 87) findet sich ein wunderbar erhaltenes und reizend illustriertes Blatt, welches von Madame la Duchesse de Bourbonnoys in Auftrag gegeben und durch sie dem Cardinal de Bourbon, in der zweiten Hälfte des 15. Jhdts., überreicht wurde, mit dem Titel:

"La Vie et Miracles de Saint Louis"

Darin wird der erste Fall eines offenbar septischen Beines mit einer charakteristischen Venenthrombose beschrieben, die sich bis in die Iliofemoralgegend ausgebreitet hatte.

Der Patient, ein gewisser Guillot, geboren im Jahre 1247, unternahm 1271 eine Wallfahrt zu St. Louis und erflehte unter Bitten und Gebeten die Befreiung von seinem Krankenlager. Diesen Wunsch erhörte der Heilige und er erlöste ihn, nach neun Tagen des Gebetes, auf geheimnisvolle Weise von seinem Leiden. (37)

Dieser dargestellte Fall einer Thrombose ist heute trotz der wirtschaftlichen Prosperität und dem medizinischen Fortschritt keine Seltenheit.

Gegenwärtig beträgt die klinisch relevante Thrombose-rate in der Bundesrepublik ca. fünf Prozent, die letale Lungenembolierate liegt bei einem Prozent, daraus ergeben sich ca. 20 000 Todesfälle pro Jahr (141). Die Quote der tödlichen Lungenembolien liegt in Amerika laut Aussage der American Heart Association zwischen 50 000 und 100 000. (29)

Diese Zahlen verdeutlichen die Dringlichkeit praeventiver Maßnahmen zur Vermeidung postoperativer Thrombosen.

Um Morbidität und Mortalität (54) in vertretbaren Grenzen zu halten, wird neben der allgemein physikalischen eine medikamentöse Prophylaxe gefordert.

Die Anforderungen, die an dieses Therapiekonzept zu stellen sind, sind folgende:

1. Einfache Anwendung
2. Wenig Kontraindikationen
3. Minimale Nebenwirkungen
4. Intraoperative Wirksamkeit.

Das derzeit wirkungsvollste Prinzip zur Bekämpfung der Thrombosen besteht in der Therapie mit Antikoagulantien. Die Auswirkung dieser Medikation auf die Thrombosefrequenz, Blutungshäufigkeit, Blutgerinnung und einige andere Parameter soll Aufgabe dieser Studie sein.

II BESPRECHUNG DER LITERATUR

1. Die venöse Thrombose

1.1. Pathogenese

Thrombosen, als Ausdruck einer intravitalen, intravaskulären Gerinnung, haben ihre Ursache in den von Rudolf Virchow (1856) erstmals formulierten, und bis heute gültigen pathogenetischen Grundlagen (147). In einer Trias werden folgende Faktoren zusammengefaßt:

Läsionen der Gefäßwand
Stase
Hyperkoagulabilität

Eine moderne Formulierung dieses Sachverhaltes stammt von Harker (1974), welcher ausführt: "Thrombosen stellen die Antwort von haemostatischen Komponenten auf die veränderte innergefäßliche Oberfläche unter verschiedenen Flußbedingungen dar" (56).

1.1.1. Läsionen der Gefäßwand

Hierunter versteht man vor allem Endothelschäden, welche durch mechanische, hypoxische, entzündliche oder degenerative Mikrotraumata der Venenwand hervorgerufen werden (51) und hinsichtlich Reparatur und Initiation der Thrombosebildung in enger Beziehung zur Funktion der Plättchen stehen (109).

Das normale Gefäßendothel besteht aus einer reaktionslosen Oberfläche, welche gegenüber der Thrombosebildung und Blutgerinnung, durch die passive Natur der Oberflächenstruktur und der aktiven Synthese potenter Aggregationshemmer wie PGI_2 (Prostacyclin) unempfindlich ist (103, 133). Forschungen zeigen, daß geringfügige Traumen zur Freilegung kollagener Fasern im subintimalen Gewebe führen (8), welche als stärkste thrombogenetische Komponente, gefolgt von Basalmembranen und Elastin, gelten (12). Diese Strukturen erweisen sich für Thrombocyten als Haftstellen, welche die Plättchen aggregieren. Sie verändern über die visköse Metamorphose ihre Gestalt und verlieren schließlich schnell an Kontinuität. In der Folge werden thrombocytaire Faktoren wie ATP, ADP, Serotonin, Adrenalin, Thrombin, lysosomale Enzyme, Glycosaminoglycane, Plättchenfaktor 4 - ein Anti-heparinfaktor, und Beta-Thromboglobulin freigesetzt (31,32,41,62,104,133). Mustard et.al.

konnte feststellen, daß neben diesen Substanzen noch Gerinnungsproteine wie Faktor V, VIII und Fibrinogen aus den Plättchen in das Plasma abgegeben werden (110).

Die Plättchenaggregation wird durch so freigesetztes ADP und Thrombin (3) über folgende Mechanismen gefördert:

Durch Aktivierung von Phospholipase A₂ entstehen aus Plättchenphospholipiden Arachidonsäuren, welche durch die Cyclo-Oxygenase der Plättchen zu PGG₂ (Prostaglandin G₂) und PGH₂ (Prostaglandin H₂), umgewandelt werden und dann einen Anstieg von Thromboxan A₂ verursachen. Als instabile Intermediärprodukte wirken diese sowohl auf die Aggregationsbildung als auch auf die Freisetzungsreaktionen der Blutplättchen in positiver Weise ein (57).

Solange Fibrin nicht in die Thrombocytenaggregate incorporiert ist, bleiben diese instabil (118). Da aber die Fibrinablagerung durch Thrombin gefördert wird (57), findet man am Ursprungsort der venösen Thrombose eine signifikante Plättchenansammlung assoziiert mit Fibrinablagerungen. Die Plättchenkomponente ist dabei nicht nur auf den Kopfteil des Thrombus beschränkt, sondern findet seine Ausbreitung über den ganzen Schwanz verteilt, wodurch die Thrombusmasse eine bröckelige Textur erhält und daraus letztlich eine Embolie resultieren kann (119).

Hinsichtlich der Entstehung der venösen Thrombose scheint Übereinstimmung darüber zu bestehen, daß vor allem die Fibrinablagerung von

primärer Wichtigkeit ist (131,133), die Häufigkeit jedoch, mit welcher der Plättchenthrombus in den peripheren Venen auftaucht, deutet an, daß auch der Läsion für die Initiation venöser Thromben fundamentale Bedeutung zukommt (131).

1.1.2. Stase

Die Stase, gekoppelt mit zunehmender Aktivität des Gerinnungsmechanismus, führt, so wurde gezeigt, zu einer Ausbildung von Thromben in den Beinvenen (110).

Der Tonusverlust der venösen Rückstrombahn als Folge der Muskelinaktivität bei postoperativen Zuständen akzentuiert die Strömungsverlangsamung in der Peripherie durch Querschnittvergrößerung. So ergaben Strömungsgeschwindigkeitsmessungen, daß die Venenströmung bei Bettlägerigen in der Vena cava inferior 7 cm/sec, in den Venen des Unterschenkels aber nur noch 0,5 cm/sec beträgt (112). Hierdurch gelangen Thrombocyten in den Randstrom. Kommen diese nun, wie oben beschrieben, mit Endothelläsionen oder Plättchenaggregaten in Kontakt, resultiert daraus eine Aktivierung der Blutgerinnung, da zunächst unbedeutende Mengen gerinnungsaktiver, plasmatischer Substanzen durch die Komponente der Stase höhere Konzentrationen erreichen.

So ermöglicht die Stase eine lokale Anhäufung aktivierter Gerinnungsfaktoren, die sowohl durch die Leber abgebaut (36) als auch durch Verdünnung und durch Kontakt mit Inhibitoren unter normalen Flußbedingungen gehemmt werden (52, 146). Lokal anfallende Metabolite begünstigen diesen Mechanismus (59). Es entsteht ein Fibrinnetz, das mit Erythrocyten gefüllt ist und zum Verschuß des Gefäßes führen kann. Distal der

Okklusion bildet sich an den weißen Abscheidungsthrombus zentripetal der rote Gerinnungsthrombus (110).

Unter normalen Umständen führt jedoch die Stase allein wohl kaum zu einer venösen Thrombose. Es muß schon, wie Untersuchungen zeigen (150,152), eine systematische Aktivierung der Blutgerinnung vorliegen.

Allgemeine Ursachen für solche haemodynamischen Änderungen sind: Herz- und Kreislaufinsuffizienz, postoperative und posttraumatische Immobilisation, Orthostase, Adipositas, Schwangerschaft, portale Hypertension, Haemokonzentration, Polyglobulie und postoperativer Fibrinogenanstieg. Lokale Faktoren zeigen sich in Varizen, organisierten Thromben und nachgeschalteten Hindernissen wie beispielsweise Pfortaderthrombose bei Leberzirrhose (41,52).

1.1.3. Hyperkoagulabilität

Eine primäre plasmatische Hyperkoagulabilität gibt es offenbar nicht. Dagegen spielt die Steigerung der intravasculären Gerinnung durch die lokale Anhäufung von aktivierten Gerinnungsprodukten bei allgemeiner oder lokaler Zirkulationsbehinderung und besonders beim operierten oder traumatisierten Patienten durch Einschwemmung freigesetzten Gewebethromboplastins in die Blutbahn eine bedeutende Rolle (41,112).

Für die Thrombosebildung entscheidend ist also die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren infolge von Stase oder Gefäßwandläsion. Dabei sind zwei Wege bekannt über welche eine Stimulation koagulatorischer Substanzen erfolgen kann (Abb. 1).

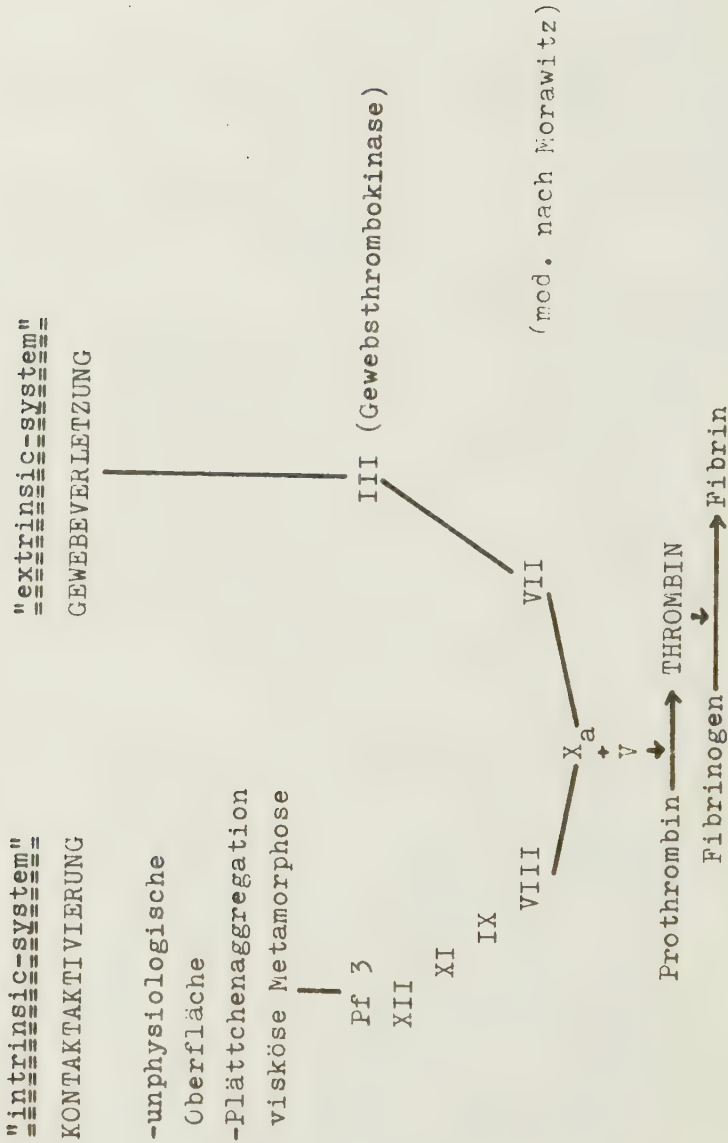


Abb. 1: Die Aktivierung der Blutgerinnung

So findet über das "intrinsic-system", jenem Weg, auf welchem durch Kontakt mit kollagenen Strukturen des subintimalen Gewebes eine Aktivierung über den Faktor XII (114) und - da die Plättchen an diesem Geschehen mitbeteiligt sind - über diese, neben den bereits angegebenen Funktionen, eine Aktivierung des Faktors XI statt (148).

Gewebefaktor III, auch Gewebsthromboplastin genannt, ist ein gerinnungsaktives Lipoprotein, welches, durch Zerstörung von Gewebezellen freigesetzt, das "extrinsic-system" aktiviert.

Beide Wege münden in ihrem kaskadenartigen Verlauf auf einer gemeinsamen Endstrecke, repräsentiert durch den Faktor X_a , und finden schließlich in der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin ihren Ausdruck (66).

Als Gegenspieler in diesem Mechanismus kommt der Fibrinolyse als Inhibitor der Blutgerinnung eine bedeutende Rolle zu. Neben diesem antagonisierenden Prinzip finden sich noch zusätzlich Hemmsubstanzen, welche Aktivatoren der Blutgerinnung und der Fibrinolyse blockieren (66).

An dieser Stelle sei insbesondere auf Antithrombin III verwiesen, worauf noch näher eingegangen wird. Die Liquidität des Blutes verdanken wir dem unter physiologischen Bedingungen bis zu 200fachen Übergewicht dieser Hemmstoffe (41).

Eine Störung dieses feinregulierten Systems mag die Beteiligung an der Thrombogenese erklären.

2. Möglichkeiten der medikamentellen Einflußnahme zur Verhinderung respektive Senkung der postoperativen Thrombosefrequenz am Beispiel Heparin-Dihydroergotamin

2.1 Heparin

Seit der Entdeckung dieser Substanz durch Jay McLean im Jahre 1916 nahm eine neue Aera in der Behandlung thromboembolischer Erkrankungen ihren Lauf. Der klinische Gebrauch von Heparin begann mit den Untersuchungen von Murray in Toronto (1935) und Crafoord in Stockholm (1936), welche diese Substanz zur Bekämpfung der postoperativen Thrombose einsetzten (35).

Eindrucksvolle Ergebnisse unter Verwendung von Heparin wurden im Jahre 1947 von Murray (108) und im Jahre 1950 von Jorpes (64) und Bauer (10) berichtet, die herausfanden, daß Heparin die Inzidenz von Lungenembolien bei Patienten mit tiefer Venenthrombose spürbar verminderte.

Inzwischen sind vielfältige Untersuchungen über die biochemischen Eigenschaften und die Wirkungsweise von Heparin durchgeführt worden, die heute die Grundlage für seine klinische Anwendung bilden.

2.2 Chemie

Soweit die chemischen Eigenschaften bis jetzt bekannt sind, finden sich Übersichten bei Freeman (43), Kiss (76) und Gormsen (50).

Heparin ist ein Glycosaminoglycan (GAG) mit einem Molekulargewicht zwischen 4 000 bis 40 000. Die GAG-Ketten bestehen alternierend aus Uronsäuren und Glycosaminen, beide in Pyranoseform. Die Molekularstruktur von Heparin ist gekennzeichnet durch ein Polymer von D-Glucuronsäure

und D-Glycosamin allein, sowie aus L-Iduronsäure mit sulfatiertem D-Glycosamin. Auffällig ist der außerordentlich hohe Sulfatanteil des Heparins, der höchste im Gewebe von Säugern überhaupt, ein Kriterium, welches diese Substanz gleichzeitig von anderen GAGs differenziert (43).

Die durchschnittliche Halbwertszeit von Heparin beträgt 90 Minuten (42), jedoch variieren die Zeiten zwischen 30 und 360 Minuten (48). Die Halbwertszeit ist dosisabhängig und beträgt intravenös appliziert bei 3 000 IE 40 Minuten und bei 10 000 IE 69 - 83 Minuten (115). Brozović et.al. konnten aber bei subcutaner Applikation von 5 000 IE Heparin unter Annahme einer prophylaktisch wirksamen Heparin Konzentration von 0,05 - 0,20 IE/ml bei fast allen Patienten optimale Spiegel noch nach 2 - 3 Stunden nachweisen (20). Eine weitere Übersicht über das Problem der applikationsabhängigen Halbwertszeit-Varianz findet sich bei Mombelli (102).

Nach Untersuchungen von Hopwood resultiert die anticoagulatorische Wirkung von Heparin besonders aus den hochspezifisch strukturellen Eigenschaften dieser Substanz (61).

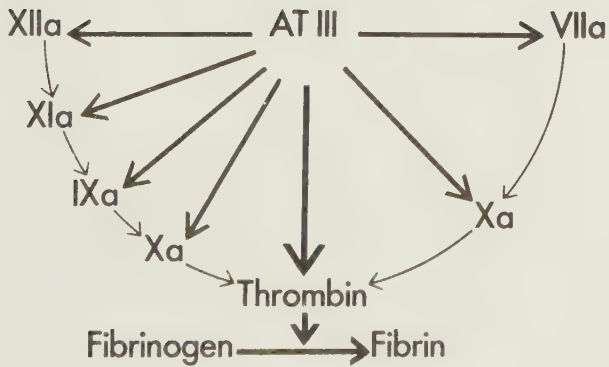
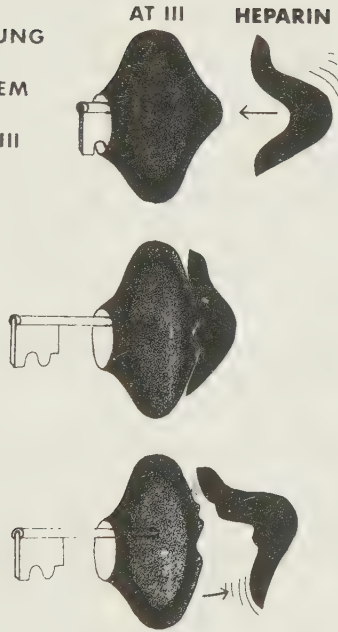
Die meisten kommerziellen Heparin-Arten werden als Natrium- oder Kalzium-Salze aus Rinderlunge oder intestinaler Schweinemucosa gewonnen (50).

2.3 Wirkungsweise von Heparin

Die gerinnungshemmende Eigenschaft von Heparin läßt sich nicht isoliert betrachten; sie kommt nur im Zusammenwirken mit Antithrombin III (AT III), einem Alpha₂ - Globulin, zustande (30), welches nicht nur eine Inhibitorwirkung auf

Thrombin (126), sondern auch auf die Gerinnungsfaktoren im endogenen und exogenen System ausübt (30,85,117,125,127,142,159). Daneben werden noch weitere Substanzen wie Plasmin (27,60,125) und Kallikrein (86) antagonisiert (Abb. 2).

UMWANDLUNG
VON
PROGRESSIVEM
AT III IN
SOFORT-AT III
DURCH
HEPARIN



mod. nach E. SPANUTH. Therapiewoche 30 (1980), p. 7833

Abb. 2: Wirkungsweise von AT III und Heparin

Den Ablauf dieser Reaktion stellt man sich heute so vor, daß Heparin an AT III gebunden (40,61,92, 126) und dabei so verändert wird, daß die Affinität zu den o.g. Serinproteinasen steigt und diese neutralisiert werden (1,125). Prinzipiell ist AT III zu all diesen Reaktionen alleine befähigt, jedoch bewirkt Heparin eine enorme Beschleunigung dieser Vorgänge. Aus dem progressiven AT III entsteht unter Zugabe von Heparin das biologisch wirksame Sofort-AT III.

Jedoch gibt es Anlaß zu glauben, daß dieser Mechanismus nicht für alle Serinproteinasen in gleicher Weise wirksam ist, da die Beschleunigung der Inhibition für Faktor X_a sich von der der Thrombinneutralisation unterscheidet. So fand man, daß die Thrombin/AT III-Reaktion in stärkerem Maße beeinflusst wird als die vergleichsweise untersuchten Reaktionen zwischen AT III und Faktor X_a . Außerdem wurde beobachtet, daß AT III mit größerer Geschwindigkeit irreversibel an Thrombin gebunden wird als Faktor X_a (144).

Die anticoagulatorische Eigenschaft von Heparin scheint auch durch das Molekulargewicht beeinflusst zu werden, da nachgewiesen werden konnte, daß niedermolekulare Fraktionen ($MG < 6\ 000$) eine geringe Aktivität gegenüber der Thrombinneutralisation aufweisen, diese jedoch gegenüber der Faktor X_a -Neutralisation besonders gesteigert ist. Dementsprechend verhalten sich hochmolekulare Fraktionen ($MG > 25\ 000$) umgekehrt (5,88,89).

Hinsichtlich der Dosierung des Heparins hat sich gezeigt, daß der Bedarf der Substanz, welcher notwendig ist, um eine Beschleunigung der Neutralisation hervorzurufen, bemerkenswert gering ist; so genügt hierfür eine Heparin-Konzentration von 0,02 Units/ml, wobei auf ein Heparin-Molekül 150 Moleküle AT III kommen (13).

Da der Thrombin/AT III - Komplex jedoch Heparin selbst nur sehr schwach bindet (6), ist jenes Postulat, wonach Heparin, nachdem der irreversible Thrombin/AT III - Komplex einmal gebildet ist, für weitere Reaktionen freigesetzt wird (46), verständlich.

Yin bemerkt, daß niedrigdosiertes Heparin, d.h. 10 000 - 15 000 Einheiten Heparin in 24 Stunden, vor allem über eine Beschleunigung der Inhibition des Faktors X_a mittels AT III seine antikoagulatorische Wirkung ausübt (158).

Wessler begründet die Theorie für das low-dose Heparinregime zur Vermeidung postoperativer Thrombosen in der Chirurgie, indem er nachweisen konnte, daß 1 μ g AT III insgesamt 32 E Faktor X_a neutralisiert, und dadurch die potentielle Produktion von 1 600 E Thrombin verhindert werden, für die man 1 000 μ g AT III - also die tausendfache Inhibitorsubstanz benötigen würde (151).

Aus all dem Gesagten läßt sich der Schluß ziehen, daß das low-dose Regime besonders im Vorfeld der Prothrombin-Aktivierung ansetzt und sich dort bereits geringste Spuren aktivierter Gerinnungsfaktoren - welche normalerweise ja nicht im Plasma vorliegen - mit geringsten Spuren von AT III und Heparin neutralisieren lassen.

2.4

Klinische Anwendung

Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen theoretischen Ansätze wurden in den letzten Jahren mit Erfolg prospektive, kontrollierte und randomisierte Studien durchgeführt (45,49,70,71,107,113,155), deren einheitliches Ergebnis - unter Einsatz der subcutanen low-dose-Heparintherapie - eine eindeutige Verbesserung der postoperativen Thromboseprophylaxe ergab, so daß die American Heart Association bereits 1977 allgemeine Richtlinien und Empfehlungen hinsichtlich der Indikation und Dosierung herausgab (29).

Jedoch gelang es nicht immer, den Effektivitätsnachweis für dieses low-dose-Regime zu erbringen, so erwies sich beispielsweise in der Hüftchirurgie diese Medikation als insuffizient (55,135).

Trotz der erfreulichen Ergebnisse hinsichtlich des Thrombose-Schutzes mehren sich die Berichte über Nebenwirkungen wie Blutungsneigungen (4,63,75,160), die an der Spitze der Komplikationen stehen, sowie Thrombocytopenien (44,75), Hautnekrosen (154), und die Senkung des AT III-Plasmaspiegels mit der möglichen Gefahr einer zunehmenden Thromboseneigung (98) unter Anwendung von Heparin.

Somit drängte sich die Frage auf, wie man einerseits einen ausreichenden Thromboseschutz gewährleisten, andererseits aber die mit der Antikoagulation verbundenen Hämorrhagien qualitativ wie quantitativ reduzieren kann.

2.5 Dihydroergotamin (DHE) +)

Nähere Forschungen über diese Substanz lassen den Schluß zu, daß im Rahmen der Thrombogenese die Hämostase entscheidend beeinflußt werden kann.

Dihydroergotamin ist ein Secalealkaloid mit einer Halbwertszeit von 5,3 Stunden (100). Es wirkt auf die venösen Kapazitätsgefäße im Sinne einer Tonus-erhöhung, durch Vasokonstriktion, ohne dabei den Gefäßwiderstand im arteriellen System zu erhöhen, so daß die periphere Durchblutung, die Herzfrequenz und der Blutdruck nahezu unverändert bleiben (90,101,124). Dieses Wirkprofil verursacht eine ausgeprägte Beschleunigung des venösen Rückstromes (106,124) unter Reduktion und Antagonisierung der Hämostase. So konnte, an in einer Flugzentrifuge (Deutsches Institut für Flug- und Raumfahrt-Medizin, Bonn-Bad Godesberg) aufrecht sitzenden Probanden gezeigt werden, daß mit zunehmender Beschleunigung, eine von der jeweiligen Gz-Zahl abhängige Kaudalisierung der Perfusion, sowohl im pulmonal-arteriellen wie auch im großen Kreislauf eintritt. Diese Einflußnahme der akzelerationsbedingten Blutumverteilung kann durch 0,5 mg DHE kompensiert werden, da nun, durch die bessere Tonisierung der tiefen Beinvenen induziert, die Blutumverteilung, in eindrucksvoller Weise zu einer fast normalen Lungenperfusion führt (77,78,81).

Diese Untersuchungen führten logisch zwingend zur Anwendung und Kombination dieses Pharmakons mit Heparin im Rahmen der Thrombose-Prophylaxe.

+) Dihydergot (R), Fa. Sandoz AG

2.6 Klinische Erfahrungen unter Anwendung der Kombination Heparin-Dihydroergotamin (HDHE) +)

Durch die Anwendung dieses Prinzipes ergab sich, verglichen mit der low-dose Heparintherapie (LDH) und belegt durch mehrere Studien (2,22,23,82,83, 84), eine weitere Senkung der Thrombose-Rate. Selbst bei Patienten mit hohem Thromboserisiko, wie beispielsweise in der Hüftchirurgie (68,72, 140,145,153), konnte erstmals nachgewiesen werden, daß sich die Thrombose-Rate bei diesem Patienten-gut signifikant reduzieren ließ.

Was die Frage über das nach wie vor bestehende Blutungsrisiko betrifft, so zeigten kürzlich veröffentlichte Studien, welche eine Dosis-Reduktion von Heparin auf 2 500 IE statt 5 000 IE in Kombination mit DHE (0,5 mg) vornahmen, daß das heparinbedingte Blutungsrisiko signifikant vermindert werden konnte, ohne daß die Schutzwirkung unter das Niveau der low-dose Heparintherapie mit 5 000 IE fällt (79,80).

3. Gerinnungsphysiologische Studien unter Anwendung der subcutanen low-dose Heparin Thromboseprophylaxe.

Aktivierter partieller Thromboplastinzeit (APTT)
- Thrombinzeit (TZ) - Heparinspiegel - Fibrinogen

In den bisher zitierten Studien zur Vermeidung postoperativer Thrombosen, konnte zwar die Effektivität von Heparin und Dihydroergotamin nachgewiesen werden, jedoch wurden in keiner dieser Studien gerinnungsphysiologische Untersuchungen durchgeführt.

+) Heparin-Dihydroergot (R) , Fa. Sandoz AG

Da man das Risiko einer Überdosierung für gering erachtete und Überwachungsmaßnahmen - selbst bei der Heparintherapie von bereits stattgehabten Thrombosen - für überflüssig und zeitraubend hielt (11,64), erschienen diese bei der low-dose Heparinprophylaxe erst recht unnötig und sind daher auch nicht empfohlen worden (29).

Mit dem Auftreten von, wenn auch geringen, Hämorrhagien unter dieser Medikation schien es jedoch vorteilhaft, das Verhalten der Blutgerinnung bei subcutaner Application der low-dose Heparin-Thromboseprophylaxe zu überprüfen. So wurden in der jüngsten Vergangenheit mehrere Untersuchungen durchgeführt (18,25,29,58,87,134). Diese zeigten folgende Ergebnisse:

Für die APTT, welche im allgemeinen zur Überwachung der Heparintherapie anerkannt ist (28,136, 139,143), zeigten sich postoperativ verkürzte Werte, die in der Regel aber noch im Normbereich lagen (18,25,53,58). In einem Fall (53) waren die Werte trotz Heparinalgaben nach der Operation kürzer als die Ausgangswerte. Und McKenna (99) berichtete, daß bei Patienten, welche postoperativ eine APTT von weniger als 28 sec aufwiesen, das Thromboembolierisiko, verglichen mit höheren APTT-Werten, 43 % beträgt und eine Korrelation zwischen der Häufigkeit von verkürzter APTT und dem Grad der Verkürzung einerseits und der Thromboembolie-Häufigkeit andererseits besteht. Lahnborg (87) fand heraus, daß die low-dose Heparinprophylaxe auf diese Routineanalyse nur einen geringen Effekt ausübt, und daß sich die Durchschnittswerte zwischen dem Patienten mit und ohne Thrombose sowie mit und ohne Heparinprophylaxe nicht signifikant unterscheiden. Allerdings be-

stand bei Patienten mit Prophylaxe, aber ohne Thrombose, eine Tendenz zu erhöhten APTT-Werten.

Über die TZ teilt Schander (134) mit, daß die deutliche Verkürzung dieses Wertes im postoperativen Verlauf unter Anwesenheit von Heparin signifikant verlängert wird, jedoch noch im Rahmen des Normbereiches verbleibt. Auch Briel (18) konnte in seinen Untersuchungen feststellen, daß unter LDH/LDH-DHE Prophylaxe bei Patienten ohne Thrombose am ersten und zweiten postoperativen Tag die TZ signifikant verlängert ist und danach keine Differenz zum Ausgangswert besteht. Am Operationstag jedoch ergab sich in allen Gruppen ein geringgradiger Anstieg der TZ-Werte.

Über die Heparinspiegel wurde berichtet, daß bei Patienten ohne Thrombose unter LDH/LDH-DHE Medikation die Werte bis zum zweiten postoperativen Tag signifikant sinken und dann eine ansteigende Tendenz aufweisen, welche ab dem 4. postoperativen Tag wieder die Ausgangswerte erreicht (18).

Patienten mit positivem Radiofibrinogentest zeigten aufgrund des höheren Verbrauches von Gerinnungsfaktoren einen stärkeren Abfall als bei Patienten ohne Thrombose mit einem Tief am zweiten postoperativen Tag. Im weiteren Verlauf lagen die Werte auf der Kurve unterhalb des Kollektives ohne Thrombose, jedoch waren sie nicht signifikant (18).

Die Fibrinogenspiegel weisen ein einheitliches Bild auf, wobei postoperativ zunächst ein initialer Abfall der Werte erfolgt, die dann im weiteren Verlauf einer steigenden Tendenz unterliegen. Diese Beobachtung läßt sich durch subcutane Applikation von Heparin nicht signifikant verän-

dern, ebensowenig wie sie durch ein thromboembolisches Ereignis beeinflusst wird (25,58,87).

4. Antithrombin III, praeoperativer Indikator hinsichtlich einer Disposition zur Thrombose?

Sager (129) beobachtete in einer prospektiven Studie von 35 Patienten in der Hüftchirurgie, daß bei 23 Patienten ohne postoperative Venenthrombose die durchschnittliche praeoperative AT III-Aktivität 100 % betrug. Bei 12 Patienten, die eine Thrombose entwickelt haben, fand man eine durchschnittliche AT III-Aktivität von 79 %. Patienten mit einer AT III-Aktivität von weniger als 70 % entwickelten alle eine Thrombose. Neben dieser Studie gibt es weitere Untersuchungen, die über erworbene und angeborene AT III-Mängel mit konsekutiven thrombotischen Prozessen berichten (7,39,47,91,98) sowie Hinweise darauf, daß Heparin die AT III-Spiegel senkt (26,65), was eine Thromboseinduktion aufgrund der oben beschriebenen Wirkungsweise von AT III verständlich machen würde. Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnis ließen sich praeoperativ gefährdete Patienten bereits frühzeitig erkennen und die Inzidenz von Thrombosen mit der Ermittlung dieses Wertes reduzieren. Allerdings melden sich in neueren Untersuchungen bereits Zweifel an dieser Vorstellung an (18).

5. Untersuchung der Thrombozytenfunktion unter
Applikation der subcutanen low-dose Heparin-
Thromboseprophylaxe
Thrombozyten - Thrombozytenaggregation

Die klinische Bedeutung dieser Untersuchungen gründet auf der bekannten Tatsache, daß unter dem Einfluß von Heparin - wie in einer Übersicht nachzulesen ist (35) - eine passagere Thrombozytopenie auftritt, deren Ausmaß große individuelle Verschiedenheiten in Abhängigkeit vom verwendeten Prüfungspräparat aufweist.

Man nimmt an, daß die Thrombozytenaggregation unter Einwirkung dieser Substanz erfolgt und so kleine Heparindosen die Thrombosebildung fördern. Den theoretischen Ansatz für diese Überlegung liefert Salzman (132), der nachweisen konnte, daß das Molekulargewicht von Heparin eine Rolle in Bezug auf die Thrombozytenaggregation und auf die antikoagulatorische Wirkung zeigt.

Heparinfraktionen mit hohem MG (ca. 20 000) reagieren mit den Plättchen im Sinne einer Aggregation stärker als solche mit niederen MG (7 000). Jedoch zeigte sich in den niedermolekularen Fraktionen eine Abhängigkeit der Thrombozytenaggregation von der Anwesenheit des AT III.

In den niedermolekularen Fraktionen ergab sich bei normalem, plättchenreichen Plasma eine inverse Relation zwischen der Plättchenaktivität einerseits und der antikoagulatorischen Eigenschaft andererseits. Dort aber, wo dem plättchenreichen Plasma AT III entzogen worden war, reagierten niedermolekulare Fraktionen, welche eine geringere Affinität zu AT III besitzen, mit den Thrombozyten im Sinne einer Aggregation.

So legen die Ergebnisse den Schluß nahe, daß die Formation eines Antithrombin/Heparin-Komplexes die Plättchen vor einer heparininduzierten Aggregation schützen. Jedoch ergeben sich im Hinblick auf die Thrombozytenadhäsion, bezogen auf die klinische Relevanz, widersprüchliche Ergebnisse.

So zeigen sich bei Saffle (128), der an gesunden Probanden unter Anwendung von subcutanen Heparindosen die Thrombozytenzahl verfolgte, keine Senkung der Werte, während in Untersuchungen der jüngeren Vergangenheit das klinische Erscheinen von Thrombozytopenien (44,75) belegt wurde. Was den Einfluß von Thrombosen und die Auswirkungen einer Prophylaxe zur Vermeidung von Thrombosen auf die Thrombozytenzahl betrifft, so finden sich in klinischen Verlaufsstudien über die Thrombozytenzahlen gegenüber der praeoperativen Bestimmung erniedrigte Werte am zweiten oder dritten postoperativen Tag, ohne Signifikanz zwischen den Patienten mit und ohne Thrombose (87). In der Folge entwickeln sich wieder ansteigende Werte (58). Veränderungen hinsichtlich einer Prävention von Thrombosen unter Medikation mit dem low-dose 5 000 IE Regime und der Kombination low-dose 5 000 IE + DHE zeigen Schwankungen innerhalb des Normbereiches (18).

Über die Auswirkung der Thrombozytenaggregation (17) liegen Untersuchungen vor (157), die bei Patienten mit Thromboseentwicklung zwei Untergruppen differenzieren können, eine solche, die jegliche Art von Aggregationsveränderungen vermissen läßt, und eine andere, bei der man Hyperaggregabilität nachweisen kann.

Studien mit LDH 5 000 (low-dose Heparin 5 000 IE) und HDHE 5 000 zeigen keine signifikante Änderung der Aggregationsparameter.

6. Beta-Thromboglobulin

Die Diagnostik der venösen Thrombose ist bis heute kompliziert geblieben, oft sind die klinischen Anzeichen spärlich, latent oder gar nicht vorhanden und nicht selten stellt erst das fatale Ereignis der Lungenembolie die primäre Manifestation der Thrombose dar.

Bei Verdacht auf ein thrombembolisches Geschehen steht für seine Verifizierung zwar ein Pool moderner diagnostischer Hilfsmittel +) bereit, dessen Methoden jedoch, sofern sie exakt verwertbare Aussagen liefern, ein zumeist invasives Procedere erfordern, oder aber, wenn sie ohne Belastung für den Patienten einhergehen, oft die erwünschte diagnostische Klarheit vermissen lassen.

So eröffnet die Entdeckung von Beta-Thromboglobulin (104), einer Substanz, von der man annimmt, daß sie bei der Auffindung, ja Früherkennung einer tiefen Beinvenenthrombose eine Rolle spielen könnte, und die Entwicklung von Radioimmunoassays (15,74,95,96) die Möglichkeit, die Gefährdung der Patienten, auf höchst unkomplizierte Weise - mit einer Blutprobe nämlich - festzustellen.

Die folgenden Ausführungen sollen den gegenwärtigen Stand dieses Prinzips näher ausleuchten.

+) Phlebographie, Radiofibrinogentest, Lungenperfusionsszintigraphie, Sonographie, Thermographie und Impedanzplethysmographie

In diversen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß in Blutplättchen ein spezifisches Betaglobulin vorgefunden (130,138) und neben anderen Substanzen während der Gerinnung in den Blutstrom abgegeben wird (31,38,111,121). Moore, Pepper und Cash gelang es (1974) erstmals, aus dem Überstand von thrombinaggregierten, gewaschenen, menschlichen Thrombocyten eine plättchenspezifische Komponente mittels der Sephadex G - 200 Chromatographie zu isolieren und mit Hilfe der Immundiffusion nach Ouchterlony zu identifizieren. Das so gefundene Protein mit dem Molekulargewicht 35 800 und einem Sedimentationskoeffizienten von 3 S erhielt den Namen Beta-Thromboglobulin (104). Die Analyse der Aminosäuresequenz ergab eine enge strukturelle Verwandtschaft zwischen Beta-Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 (PF 4) (105). Weiss et.al. zeigten, daß Beta-Thromboglobulin neben PF 4, Platelet derived-growth factor und Fibrinogen wahrscheinlich in den alpha Granula der Thrombocyten gestapelt wird (149). Seine Konzentration innerhalb der Thrombocyten ist 10^4 mal höher als in anderen Geweben (96). Über die biologische Aktivität oder physiologische Funktion besteht bisher jedoch keine Klarheit.

Es konnte aber nachgewiesen werden, daß die Thrombinkonzentration die Freisetzung von Beta-Thromboglobulin mitbestimmt (73) und andere Substanzen wie ADP (74) und Collagen (74,96) ebenso wie Thrombin in der Lage sind, eine Ausschüttung dieses Proteins aus den Plättchen hervorzurufen.

Da die Plättchenaggregation und die Freisetzungsreaktion bei der Initiation der Thrombenbildung eine Rolle spielen, konnte man annehmen, daß

Beta-Thromboglobulin als möglicher Indikator thrombembolischen Geschehens von Bedeutung ist (96).

Zur Messung der Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegel mußte eine laboranalytische Methode gefunden werden. Da sich hierfür die Konstruktion von Radioimmunoassays anbot, wurden in der Folge sensitive und spezifische im picogramm-Bereich arbeitende Tests entwickelt (15,74,95,96).

Um eine Freisetzung in vitro zu verhindern, wird das Venenblut unmittelbar nach der Punktion mit Aggregationshemmern (EDTA, Theophyllin, Prostaglandin E_1) versetzt und auf $+4^{\circ}\text{C}$ gekühlt (95, 96,97). Unter diesen Voraussetzungen wurden in mehreren Untersuchungen für Beta-Thromboglobulin an gesunden Individuen folgende Plasmaspiegel als Normalwerte ermittelt:

19,0	±	7,5	ng/ml	(96)
38,7	±	9,1	ng/ml	(123)
33,0	±	19,0	ng/ml	(137)
30,8			ng/ml	(93)

Eine kürzlich veröffentlichte Studie differenzierte nach Geschlechtern und erhielt nachstehendes, jedoch nicht signifikantes Ergebnis (24):

männliche Probanden	28,9	ng/ml
weibliche Probanden	26,1	ng/ml

Wie nun erklärt man sich diese Werte, wenn doch Beta-Thromboglobulin intrathrombocytär lokalisiert ist?

Handelt es sich um Artefakte bei der Blutentnahme und Aufbereitungstechnik? Sind sie Ausdruck einer geringgradigen Plättchensequestration in vivo

oder Indikator der Thrombocyten-situation schlechthin? Spielt die Clearance eine Rolle?

Hinsichtlich dieser Fragen fand man mögliche Zusammenhänge zwischen einer unsauberen oder verzögerten Venenpunktion und erhöhten Beta-Thromboglobulinwerten (95,116,137). Bei der Aufbereitung der Blutproben sollte vom Überstand nach der Zentrifugation der mittlere Anteil abpipettiert werden, da im oberen Anteil, beispielsweise bei Kontamination, eine positive Korrelation zwischen der Plättchenzahl und dem Beta-Thromboglobulin-spiegel besteht und falsch positive Ergebnisse liefert (122).

Trotz der technischen Probleme widerspiegelt die Beta-Thromboglobulin Plasmakonzentration ganz offensichtlich die Plättchenfreisetzungsreaktion in vivo (73).

Ludlam fand, daß ein Zusammenhang des Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegels sowohl mit dem Alter der Patienten als auch mit der Plättchenüberlebenszeit besteht. Hinsichtlich des Prozentsatzes an Megakaryocyten oder anhand der Thrombozytenzahl im Vollblut jedoch ließ sich eine solche Beziehung nicht erkennen. Eisher fehlt für diese Tatsache jede Erklärung (93).

Untersuchungen über das Clearanceverhalten ergaben, daß Beta-Thromboglobulin, nachdem es intravenös appliziert worden war mit einer Halbwertszeit von ca. 100 Min geklärt wird. Das Ausscheidungsmuster von Beta Thromboglobulin unterstützt die Ansicht, daß sich das Molekül frei über mehrere Membranen bewegt. Der relativ konstante Wert für die Beta-Thromboglobulin Urin-

konzentration (0,5% des Plasmavolumens) und die direkte Korrelation zwischen der gesamten Beta-Thromboglobulin Ausscheidung und dem Urinvolumen zeigt an, daß eine kleine Plasmafraktion durch die Glomerula filtriert wird (32). Eine klinische Studie konnte diese Auffassung über den Nachweis eines Zusammenhanges zwischen dem Serumkreatinin und Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegel bestätigen (34). Bei Nierenversagen wird weniger Protein in den übrigbleibenden Glomerula filtriert, so daß der Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegel höher sein muß als bei Patienten mit normaler glomerulärer Filtration (34).

So ist der Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegel die Resultante aus der Plättchenfreisetzungsreaktion und der Clearancerate (24).

Inzwischen ergaben mehrere Studien, hier in chronologischer Reihenfolge angeführt, einen signifikanten Anstieg der Beta-Thromboglobulin Konzentration bei folgenden Zuständen oder Krankheitsbildern: Herzklappenersatz (96), Praeeklampsie (123), Myocardinfarkt (33), Myeloproliferatives Syndrom, sekundäre Thrombocytose (16), Ultraschall (16,152), Diabetes mellitus (21,120), Stress (137), Niereninsuffizienz (34).

Unmittelbar nach der Entwicklung der Radioimmunoassays wurden klinische Studien durchgeführt (14, 24,33,94,96,97,116,137), deren Zielsetzung darin bestand, einen Zusammenhang zwischen dem Beta-Thromboglobulinspiegel im Plasma und der tiefen Beinvenenthrombose und/oder einer Lungenembolie zu finden. All diesen Studien ist jedoch gemein, daß in ihnen insgesamt ein jeweils sehr kleines

Kollektiv untersucht wurde und im übrigen von sehr unterschiedlichen Ansatzpunkten ausgegangen wurde.

Im Folgenden sollen diese Ergebnisse näher dargestellt werden.

In der ersten, initialen Studie konnte gezeigt werden, daß 12/12 Patienten mit thromboembolischem Geschehen gegenüber einem gesunden Normalkollektiv deutlich erhöhte Beta-Thromboglobulinwerte aufwiesen, ohne daß es zwischen diesen Gruppen zu einer Überschneidung hinsichtlich der Plasmaspiegel kam. In dieser Untersuchung wurde jedoch zwischen arterieller und venöser Provenienz der Thromben nicht unterschieden, und die Diagnostik der Thromben selbst erfolgte nur klinisch (96).

In der Folgestudie überwachten Ludlam et.al.¹⁴ Patienten bezüglich einer tiefen Beinvenenthrombose mittels Phlebographie oder mit Hilfe des Radiofibrinogentests (RFT). Auf diese Weise konnten bei sechs Patienten Thromben entdeckt und lokalisiert werden. Bei diesen Patienten ergab sich eine signifikant erhöhte Beta-Thromboglobulinkonzentration. Die übrigen acht Patienten ohne tiefe Beinvenenthrombose hatten ähnliche Plasmakonzentrationen wie eine Kontrollgruppe. Auch hier fand sich keine Überlappung der Werte (94).

Denham konnte in einer Untersuchung die Tendenz bestätigen und zeigen, daß Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose erhöhte Plasmakonzentrationen für Beta-Thromboglobulin entwickeln, und daß Werte mit mehr als 82 ng/ml auf ein thromboembolisches Geschehen deuten. Patienten mit einer Thromboembolie hatten initial niedrigere Plasmaspiegel, die

in der Folge von steigenden Werten abgelöst wurden (33).

Durch diese Ergebnisse ermuntert, untersuchten Smith et.al. (137) zwei Kollektive: erstens Patienten mit bereits festgestellter tiefer Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie, und zweitens Patienten, welche in der postoperativen Phase mittels des Radiofibrinogentests überwacht wurden.

Für die erste Gruppe (n = 24) ergaben sich im Einzelnen folgende Resultate:

- Bei 12 von 24 Patienten waren am ersten Tag der Manifestation einer Thrombose die Beta-Thromboglobulinwerte auf 70 ng/ml und mehr erhöht. Dieses ist ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe.
- Bei acht von diesen 12 Patienten wurde mittels nachfolgender Lungenperfusionsszintigraphie eine Lungenembolie nachgewiesen.
- Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie hatten am Tag der Manifestation signifikant höhere Werte als Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose alleine.
- Nur drei von 24 Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie zeigten in keiner Phase erhöhte Beta-Thromboglobulinwerte. Vergleiche zwischen der Dauer der Symptomatik bei tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie einerseits und erhöhten Beta-Thromboglobulinwerten andererseits erbrachten keinen offensichtlichen Unterschied.

Für die zweite Gruppe (n = 46) konnte folgendes ermittelt werden:

- Bei 13 Patienten, also 28%, waren RFT positiv. Die durchschnittlichen Beta-Thromboglobulinwerte bei diesen 13 Patienten stiegen in der Zeit an, als der RFT zum erstenmal positiv geworden war, jedoch erreichte dieser Anstieg keine statistische Signifikanz.
- Von den übrigen 33 Patienten mit negativem RFT hatten 26 während des postoperativen Verlaufs Werte von mehr als 70 ng/ml. Drei Patienten hatten in keinem Stadium erhöhte Werte.
- Vergleicht man den Gesamtverlauf der Patienten mit positivem oder negativem RFT, so findet man ebenfalls keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Beta-Thromboglobulinwerte während des Screenings über sieben postoperative Tage.
- 15 von 33 Patienten ohne Thrombose hatten einen völlig komplikationslosen Verlauf. Bei diesen ergab sich eine statistisch signifikante Tendenz im Hinblick auf die Beobachtung, daß unmittelbar am praeoperativen Tag die Beta-Thromboglobulinwerte höher waren. Dieses läßt vermuten, daß sich Stress möglicherweise auf die Plättchenaktivität niederschlägt.
- Der Einfluß der Operation auf den Beta-Thromboglobulin-Plasmaspiegel wurde bei den Patienten ohne tiefe Beinvenenthrombose untersucht, und es konnte festgestellt werden, daß dort die Beta-Thromboglobulinwerte prae- und postoperativ keine signifikante Differenz aufwiesen.

- Da bei den Patienten täglich einmal über eine Woche die Plasmakonzentrationen von Beta-Thromboglobulin ermittelt worden war, hätte man erwarten können, daß bei Thrombosepatienten über diese Tage hinweg konstant erhöhte Werte gemessen werden. Dem war aber nicht so, denn häufig traten nach stattgefundener tiefer Venenthrombose niedrige Werte auf, so daß dies die Schlußfolgerung nahelegt, daß hier die Beta-Thromboglobulin Freisetzung nicht ein intermittierendes oder transientes Phänomen ist.

Kürzlich wurden bei Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden, mehrere Wochen nach der akuten Phase einer Thrombose der Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegel gemessen, und dabei wurde gefunden, daß diese Werte erhöht waren (97).

Cella et.al. konnten zeigen, daß bei 24 Patienten mit tiefer Venenthrombose, verglichen mit der Kontrollgruppe, erhöhte Plasmakonzentrationen gefunden worden waren, die sich jedoch teilweise überschnitten. Die Frage, ob die Ausdehnung des Thrombus mit der Höhe des Plasmaspiegels korreliert, wurde in dieser Studie negativ beantwortet (24).

O'Brian erwähnt in seiner Untersuchung an 12 Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose, daß zwischen der Kontrollgruppe und den Thrombosepatienten kein Unterschied besteht, räumt aber ein, daß methodische, therapeutische oder Fragen der Akuität eine Rolle spielen können (116).

In jüngster Zeit ist man dazu übergegangen, die Beta-Thromboglobulinwerte aus dem Urin zu bestimmen; hierbei fand sich unmittelbar nach der Operation ein steiler Anstieg der Beta-Thromboglobulinwerte, welcher bei den meisten Patienten in den drei ersten postoperativen Tagen zu den niedrigen Ausgangswerten zurückkehrte. Erhöhte Plasmaspiegel nach diesen drei Tagen aber fanden sich in 87,5% bei Patienten mit ausgedehnter tiefer Beinvenenthrombose und nur bei 16,7% der Patienten ohne Thromben (14).

Das oben Genannte ist noch um folgende Information zu ergänzen: Im Rahmen der Thromboseprophylaxe, die ja mit Heparin durchgeführt wird, erscheint es wichtig zu wissen, ob sich die Beta-Thromboglobulinkonzentration unter Heparineinfluß ändert. Dawes (32) untersuchte mit einer intravenösen Applikation von 5 000 IE Heparin diesen Effekt und kam zu dem Resultat, daß in dieser Dosis Heparin keine Auswirkungen auf den Plasmaspiegel hat (32). Prowse stellt fest, daß hohe Dosen Heparin die Freisetzung von Beta-Thromboglobulin hinauszögern (121).

Diese Ergebnisse unterstreichen die Aktualität des Themas Betathromboglobulin - postoperative tiefe Beinvenenthrombose - Thromboseprophylaxe. Sie gaben Anlaß für eine ausgedehnte klinische Überprüfung dieses Prinzips in der Hoffnung, diese Ergebnisse zu vertiefen und deren Nutzen, bei unterschiedlicher Medikation, in der klinischen Praxis zu erproben.

7.

Problemstellung

Ausgehend von den einzelnen Studiengruppen, die nachstehend aufgeführt sind, soll herausgefunden werden, in welchem Prophylaxeregime die wenigsten Thrombosen und die geringsten Hämorrhagien auftreten.

Verglichen wurden folgende Kollektive:

Placebo

DHE (Dihydroergotamin)

LDH 2 500 (Heparin 2 500 IE)

LDH 5 000 (Heparin 5 000 IE)

HDHE 2 500 (Heparin 2 500 IE +

Dihydroergotamin 0,5 mg)

Durch die Untersuchung gerinnungsphysiologischer Parameter soll Aufschluß darüber gewonnen werden, ob der Wirkmechanismus niedriger Heparindosen mit entsprechenden Resultaten erklärt werden kann.

Im einzelnen sollen noch weitere Fragen geklärt werden:

- gibt es bestimmte Wirkprofile der unterschiedlichen Prophylaxegruppen bei den klassischen Routineuntersuchungen APTT und TZ
- sind die Wirkprofile auf Grund der gemessenen Heparinspiegel verständlich
- wie verhält sich Fibrinogen
- läßt sich unter routinemäßigen Verhältnissen mit Hilfe des AT III Spiegels bereits präoperativ feststellen, ob bestimmte Patienten zu einer Thrombose praedisponiert sind
- wie verhält sich die Thrombocytenfunktion, gemessen an der Thrombocytenzahl und der Thrombocytenaggregation

- läßt sich mit Hilfe von Beta-Thromboglobulin, im Sinne einer Screening-Untersuchung, herausfinden, ob praeoperativ erhöhte Werte postoperativ zu einer Thrombose führen
- welche Aufschlüsse ergeben die Kurvenverläufe unter Beta-Thromboglobulin
- und schließlich, welche praktisch klinischen Konsequenzen ergeben sich aus den gefundenen Resultaten für die Durchführung und Kontrolle einer wirksamen Thrombenbolieprophylaxe?

III PATIENTENGUT UND METHODIK

Patienten

Um gerinnungsphysiologische Veränderungen und aggregationsvariable Auswirkungen bei unterschiedlicher Medikation zu erfassen, wurden zwischen Februar 1980 und Januar 1981 in der chirurgischen Abteilung im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin 222 Patienten hinsichtlich der in Abb. 3 angegebenen Parameter untersucht. Davon konnten die Ergebnisse von 173 Patienten ausgewertet werden. Die übrigen Patienten wurden von der Studie wieder ausgeschlossen, da sie unmittelbar postoperativ auf die Intensivstation verlegt worden waren.

Die unterschiedlichen Medikationstypen:

Placebo

DHE (Dihydroergotamin)

LDH 2 500 (low-dose Heparin 2 500 IE)

LDH 5 000 (low-dose Heparin 5 000 IE)

HDNE 2 500 (low-dose Heparin 2 500 IE
und Dihydroergotamin)

wurden den Patienten täglich dreimal subcutan appliziert. Die Untersuchung lief als Doppel-blind-Studie an einer randomisierten Patienten-gruppe.

Studieneinschlußkriterien

- das Mindestalter der Patienten betrug 40 Jahre
- bei der Operation wurde ein elektiver chirurgischer Eingriff von Thorax und/oder Abdomen vorgenommen
- die Operation dauerte 60 Minuten und länger
- postoperativ erfolgte routinemäßig eine Physiotherapie und/oder eine Frühmobilisation
- die praeoperativen gerinnungsphysiologischen Parameter bewegten sich im Normbereich.

Studienausschlußkriterien

- Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate und/oder Herzinsuffizienz mit Ruhe-angina vor Aufnahme in die Klinik
- Behandlung mit Plasmaexpandern vom Dextran-typ
- Antikoagulantien und Medikamente mit Einfluß auf die Gerinnung oder Plättchenaggregation sieben Tage vor und neun Tage nach der Operation
- Studienmedikamente, gleich welcher Art, vier Wochen vor Aufnahmebeginn
- postthrombotisches Syndrom
- Schilddrüsenoperationen, Operationen an den Extremitäten und Mastektomien

- periphere Gefäßkrankheiten, wie beispielsweise Raynaud Syndrom, Acrocyanose oder Erythromelalgie
- schwere Niereninsuffizienz und/oder Leberschaden
- Sepsis und schwere Hypertension
- Unverträglichkeit gegenüber Dihydroergotamin und/oder Heparin
- Einnahme von Substanzen, welche auf ein Organsystem toxisch wirken, drei Monate vor der Operation
- Haemorrhagische Diathesen, wie beispielsweise Thrombocytopenie, Christmas Disease etc.

Applikationsmodus der Medikation

Nach Aufklärung über die Art der Untersuchung, sowie der unten beschriebenen Überwachungsmaßnahmen und Einwilligung des Patienten wurde die Studienmedikation am Operationstag mindestens zwei Stunden vor der Operation begonnen und über neun Tage in regelmäßiger, circadianer Rhythmik (800/1400/2000) subcutan fortgesetzt.

Die Versuchsmuster waren so etikettiert, daß keine Unterscheidung zwischen den einzelnen Prophylaxemedikationen möglich war, und somit der Doppelblindcharakter der Studie gewährleistet worden ist.

Postoperative Überwachung der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie

Simultan zur Medikation erfolgte eine Überwachung der Patienten mittels des Radiofibrinogentestes (RFT) (19,22,67) unter Blockade der Schilddrüse

mit Kaliumperchlorat (Irenat $\textcircled{R}$, 20 gtt./die)+
über fünf Tage.

Unmittelbar nach der Operation erhielten alle Patienten 300 μ C1 125-J-Fibrinogen (Amersham & Buchler) intravenös injiziert. Drei Stunden nach der Operation wurde mittels eines transportablen Uptake-Meßgerätes, welches über ein 5" Kristall, einen Kollimator mit 2,5 cm Durchmesser und eine digitale Impulsrate-Anzeige verfügte, die Radioaktivitätsmessung vorgenommen. Diese wurde an den folgenden neun Tagen über beiden Beinen an je elf Einzelmesspunkten zwischen der regio inguinalis und dem dorsum pedis über die ausgedruckte Impulsrate pro Minute ermittelt und prozentual auf die Herzbinnenraumaktivität bezogen, deren digitale Impulsrate mit 100 % festgelegt wurde.

Während der Messung waren die Beine zur Entleerung der venösen Kapazitätsgefäße leicht angehoben.

Bei pathologisch erhöhten RFT-Werten (69) führten Ärzte der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin eine Perfusions-Lungenszintigraphie durch. Dies geschah mit Hilfe einer Gammakamera (Phogamma IV Searle, 37 Photomultiplier, Kristalldurchmesser 30 cm) mit Farb-EDV-Auswerteinheit und Plattenspeicher (CDF₂-Elscint). Als Radiopharmaka wurden ⁹⁹Tc^m markierte Mikrosphären (Dosis 1 mCi, NEN) verwendet (83,82).

+) Irenat $\textcircled{R}$, Fa. Tropon

Nebenwirkung der Medikation

Vermehrte Blutungsneigung wurde über die Menge des intra- und postoperativen Blutverlustes, über Wundhämatome, Naht und Drainageblutungen sowie über den Hb-Wert festgelegt.

Grundlagenkonzept und Organisation

Die systematische Grundlage der Untersuchung findet in dem vorliegenden Erhebungsbogen, Abb. 3, ihren Ausdruck, der nach Art und Zahl der Bestimmungen auch die zeitlichen Abläufe vorgegeben hat.

Patienten - Name:

Patienten - Nr.:

1. - 2. Tage vor gepl. Op.	Op.-Tag vor Op.-Tagin	1. postop. Tag	2. postop. Tag	3. postop. Tag	5. postop. Tag	6. postop. Tag	7. postop. Tag
Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum
Thrombozyten I			Thrombozyten I			Thrombozyten I	
PTT sec I	PTT sec I	PTT sec I	PTT sec I	PTT sec I		PTT sec I	
Thrombinzeit I sec	Thrombinzeit I sec	Thrombinzeit I sec	Thrombinzeit I sec	Thrombinzeit I sec		Thrombinzeit I sec	
Fibrinogen I g/l						Fibrinogen Quantitativ I g/l	
Thrombozyten-Aggregation I	Thrombozyten-Aggregation I		Thrombozyten-Aggregation I				Thrombozyten-Aggregation I
Plasma - Thrombozyten I	Plasma - Thrombozyten I	Plasma - Thrombozyten I	Plasma - Thrombozyten I	Plasma - Thrombozyten I			Plasma - Thrombozyten I
Anti-Thrombozyten I	Anti-Thrombozyten I	Anti-Thrombozyten I	Anti-Thrombozyten I	Anti-Thrombozyten I			Anti-Thrombozyten I
Thrombin I IU	Thrombin I IU						

Abb. 3: Erhebungsbogen

Jene Patienten, welche die obengenannten Kriterien erfüllt hatten, waren der prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie zugeordnet worden. Bei ihnen wurden die im Hause routinemäßig durchgeführten Blutuntersuchungen wie: Thrombocytenzahl, aktivierte Thromboplastinzeit, Thrombinzeit und Fibrinogen für den gesamten Zeitraum bestimmt und mit dem entsprechenden Abnahmedatum versehen. Die Bestimmung der spontanen Thrombocytenaggregation erfolgte im eigenen Laboratorium, die Blutproben für Plasmaheparin, Beta-Thromboglobulin und Antithrombin III wurden entsprechend den geforderten Kautelen der jeweiligen Methode aufbereitet, bei -20°C gelagert, und in größeren Abständen mit Trockeneisverpackungen auf dem Luftwege innerhalb weniger Stunden nach Frankfurt zur Bestimmung versandt.

Die tägliche Blutabnahme wurde über den gesamten Zeitraum der Studie von fünf Personen mit Strauß-Kanülen (Durchmesser 1,2 mm) sowie mit Luerspritzen vorgenommen und mit der morgendlichen Stationsroutine koordiniert, um für die Patienten Doppelbestimmungen und wiederholte Venenpunktionen zu vermeiden. Der Zeitpunkt der Blutabnahme wurde auf neun Uhr festgelegt, mit Ausnahme jener Patienten, die operiert wurden; hierbei erfolgte die Punktion schon um sieben Uhr dreißig. Dieser Zeitplan wurde auch an Wochenenden und an Feiertagen aufrechterhalten.

Darstellung wichtiger Einzelbestimmungen

1.) Thrombocytenzählung

Mit dem Thrombocounter-C Gerät (Coulter Electronics) erfolgte über eine Widerstandsmessung nach dem Coulter Prinzip die Ermittlung der Thrombocytenzahl. Hierzu benötigte man 33,3 μ l Plasmathrombocyten suspension und 10 ml isotonische Kochsalzlösung.

Bei Thrombocytopenien wurde die Zählmethode nach Fönio angewandt. Norm: 100-300 G/L

Für die Bestimmungen 2 - 4 benötigte man Citratplasma, welches durch Zentrifugieren der Blutproben bei 3000 g über fünf Minuten gewonnen wurde. Als Koagulometer wurden für diese Bestimmungen Geräte der Fa. Schnitger und Gross verwendet.

2.) aktivierte partielle Thromboplastinzeit

0,1 ml Aktin (Fa. Dade), ein aktiviertes Cephaloplastin, wurde mit 0,1 ml Citratplasma genau 180" bei 37°C inkubiert, dann mit 0,1 ml 0,025 M CaCl_2 -Lösung versetzt und die Zeit bis zur Gerinnung ermittelt. Norm: 23,5 - 38,0 sec.

3.) Thrombinzeit

0,1 ml Citratplasma und 0,1 ml aqua tri-distillata wurden bei 37°C 30" inkubiert, mit 0,1 ml Thrombinlösung (Fa. Behring) versetzt und die Zeit bis zur Gerinnung gemessen. Norm: 16 - 24 sec.

4.) Fibrin quantitativ

0,2 ml verdünnte Plasmaproben wurden 120" bei 37° inkubiert, dann mit der Thrombinlösung (Fa. Behring) versetzt, die Sekundenzahl ermittelt und auf g/l umgerechnet. Norm: 1,48 - 3,84 g/l

5.) spontane Thrombocytenaggregation

Methode nach Breddin (6)
Citratblut wurde ca. eine Stunde nach der Blutentnahme für eine Minute mit 100 g zentrifugiert, um plättchenreiches Plasma zu gewinnen. 0,6 ml davon wurden in eine Scheibenküvette pipettiert. Mit einem Universalaggregometer (Fa. Braun Melsungen) wurde der Aggregationsvorgang über einen angeschlossenen Kompensationsschreiber 10 min lang bei einer Laufgeschwindigkeit von 1 cm/min kontinuierlich aufgezeichnet. Anschließend wurde der Winkel α_2 als Maß für die maximale Aggregationsgeschwindigkeit ermittelt. Norm: α_2 40°

Für die Bestimmungen 6 und 8 wurden die Blutproben 20 Minuten bei 3 000 U/min zentrifugiert, ein Milliliter des Überstandes abpipettiert, in silikonisierte Röhrchen umgefüllt und bei -20°C aufbewahrt.

6.) Plasma Heparin

Methode nach Bartel K.,
Dorsch E.,
Ziegenhorn J.

0,2 ml Citratplasma wurden mit 2,0 ml Pufferlösung (Fa. Boehringer) 180" bei 25°C inkubiert, anschließend wurde eine chromogene Substanz (Fa. Boehringer) zugesetzt, nochmals 180" inkubiert, dann 1,0 ml 20%ige Essigsäure hinzugefügt, innerhalb einer Stunde die Extinktion abgelesen und daraus die Thrombin Restaktivität in % berechnet. Die Umrechnung in Heparin-Einheiten (USP-Einheiten/ml) erfolgte über eine Bezugskurve, welche mit Hilfe eines Heparin-Standards erstellt wurde.

7.) Beta-Thromboglobulin (β -TG)

Mit Hilfe des RIA Kit-Verfahrens (Fa. Amersham) wurden die Werte für β -TG gemäß der modifizierten Methode nach Ludlam and Cash (7) ermittelt.

Da für diese Bestimmung die Blutabnahme und die Aufbereitung von besonderer Bedeutung sind, sei hier kurz das Procedere skizziert. Mit vorsichtiger und schneller Venenpunktion wurden fünf Milliliter Blut gewonnen und 2,5 Milliliter in das dafür vorgesehene Behältnis umgefüllt. Dieses Kunststoffröhrchen wurde unmittelbar danach, also noch am Krankenbett, in ein Wasser/Eis Gemisch zur Aufbewahrung eingelegt, wobei anschließend die Blutproben in einer Kühlzentrifuge (Fa. Phywe) bei 4°C und 1 800 g exakt 30 Minuten zentrifugiert wurden, um plättchenarmes Plasma zu gewinnen. Von diesem Überstand wurden 500 μ l abpipettiert und in ein weiteres Kunststoffröhrchen un-

gefüllt, welches bis zur endgültigen Bestimmung bei - 20°C deponiert wurde.

Norm: 14 - 33 - 52 ng/ml

3.) Antithrombin III (AT III)

0,1 ml verdünntem Plasma wurden 2,0 ml Reagenzgemisch (Pa. Boehringer) zugesetzt und 300 sec bei 25°C inkubiert. Unter Zugabe einer chromogenen Substanz erfolgte eine weitere Inkubation bei 25°C für genau 120 sec. Danach wurde die Reaktion mit Essigsäure gestoppt und die Extinktion ermittelt.

Die Messung erfolgte nach der Methode von L. Róka. Norm: $\geq$ 80%

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Häufigkeitsverteilung erfolgte mit dem 2I-Test nach Kulback bzw. Fishers exakten Wahrscheinlichkeiten, die parametrischen Daten wurden mit dem t-Test bzw. der einfachen Varianzanalyse untersucht.

IV ERGEBNISSE

Die Ergebnisse werden für die einzelnen Prophylaxegruppen getrennt aufgeführt. Die Verläufe der wichtigsten Parameter werden in Form von Abbildungen und/oder Tabellen dargestellt. Der Übersicht wegen sind in den Abbildungen nur die Mittelwerte angegeben, zusätzlich der Normbereich der physiologischen Schwankungsbreite.

Die Tabellen enthalten neben den Mittelwerten mit der Standardabweichung die Anzahl der Probanden in den Einzelkollektiven, sowie die Minimal- und Maximalwerte.

1. Thrombosefrequenz und hämorrhagische Komplikationen

(Tab. 1 u. Abb. zu Tab. 1)

(Tab. 2 u. Abb. zu Tab. 2)

Von 178 untersuchten Patienten wiesen 48 RFT-positive Werte auf, was einem Anteil von 27% entspricht.

Wie aus Tab. 1 und der dazugehörigen Abbildung hervorgeht, ist das LDH 5 000 Prophylaxekollektiv mit 16% dem HDHE 2 500 Regime mit 17% ebenbürtig.

Gegenüber der Kontrollgruppe mit 40% RFT-positiven Patienten ist die DHE-Prophylaxegruppe mit nur 30% dieser überlegen.

Die hämorrhagischen Komplikationen treten unter Anwendung von HDHE 2 500 deutlich seltener auf als im LDH 5 000 Prophylaxeregime. So sind die Mundhämatome, Naht- und Drainageblutungen in der HDHE 2 500 Prophylaxegruppe mit nur 3%igem Anteil bei weitem geringer als unter Applikation von LDH 5 000 mit einem Anteil von 16%.

Prophylaxe- gruppe	- 53 - untersuchte Patienten	Thrombosen RFT - pos.		Significanz
				++
		abs. / %		
Placebo	37	15	40	
DHE	33	10	30	n. s.
LDH 2 500	35	10	29	n. s.
LDH 5 000	37	7	16	2p < 0,001
HDHE	36	6	17	2p < 0,001
Gesamt	178	48	27	

Tab.: 1 Thrombosefrequenz in den verschiedenen Prophylaxekollektiven.

++ Significanz gegen Placebo

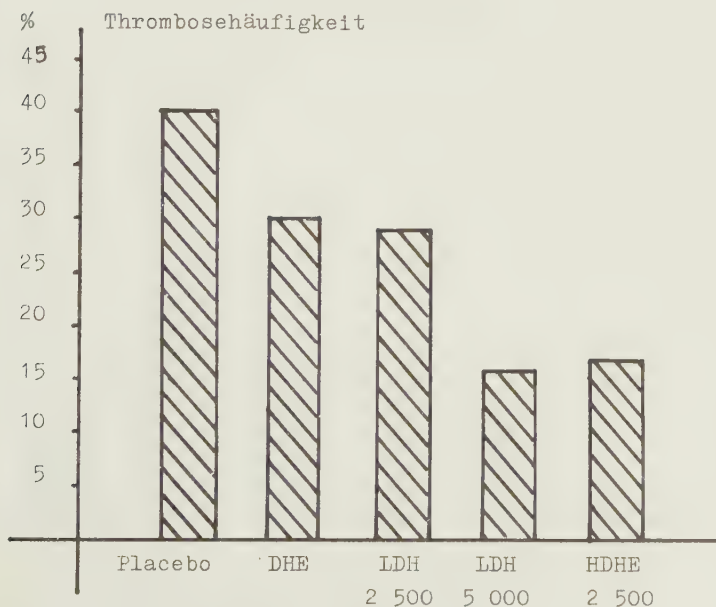


Abb. zu Tab.1 Thrombosehäufigkeit in Prozent, bezogen auf die verschiedenen Prophylaxegruppen.

Prophylaxe- gruppe	untersuchte Patienten	Wundhämatome, Naht- und Drainageblutungen		
		abs. / %		++
Placebo	37	2	5	n. s.
DHE	33	1	3	n. s.
LDH 2 500	35	2	6	n. s.
LDH 5 000	37	6	16	2p < 0,001
HDHE	36	1	3	
Gesamt	178	12	7	

Tab.: 2 Hämorrhagische Komplikationen in den
verschiedenen Prophylaxekollektiven.

++ Significanz gegen HDHE

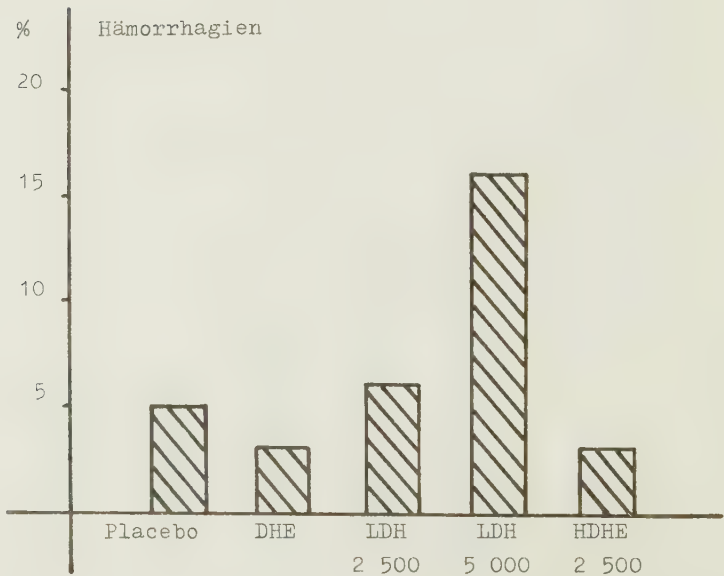


Abb. zu Tab.2 Häufigkeit der hämorrhagischen
Komplikationen in Prozent, bezogen
auf die verschiedenen Prophylaxegruppen.

2. Verhalten gerinnungsphysiologischer Parameter bei perioperativer Thrombembolieprophylaxe bezogen auf positive und negative Radiofibrinogentests (RFT).
APTT - TZ - Heparinspiegel - Fibrinogen

Aktivierte, partielle Thromboplastinzeit (APTT) Abb. 4 - 9, Tab. 3 - 4

Von jedem Patienten wurden zwei Ausgangswerte gewonnen: der erste ein bis zwei Tage vor der Operation, der zweite am Operationstag, jedoch vor Beginn der Operation. In den Abbildungen finden sich diese Werte auf der Abszisse unter praeop. und op.

Das Gruppenverhalten der einzelnen Prophylaxekollektive (Abb. 4, Tab. 3) zeigt in den praeoperativ bestimmten Ausgangswerten kaum Differenzen. Es folgen verlängerte Zeiten zum Teil mit einem Maximum am ersten postoperativen Tag, die dann bis zum sechsten postoperativen Tag mit Ausnahme der Placebogruppe die Ausgangswerte wieder erreichen.

Alle Werte liegen im beobachteten Zeitraum im Normbereich mit Ausnahme des HDHE 2 500 Kollektivs, welches am ersten postoperativen Tag diese grenzwertig überschreitet.

Die verschiedenen Präparatengruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

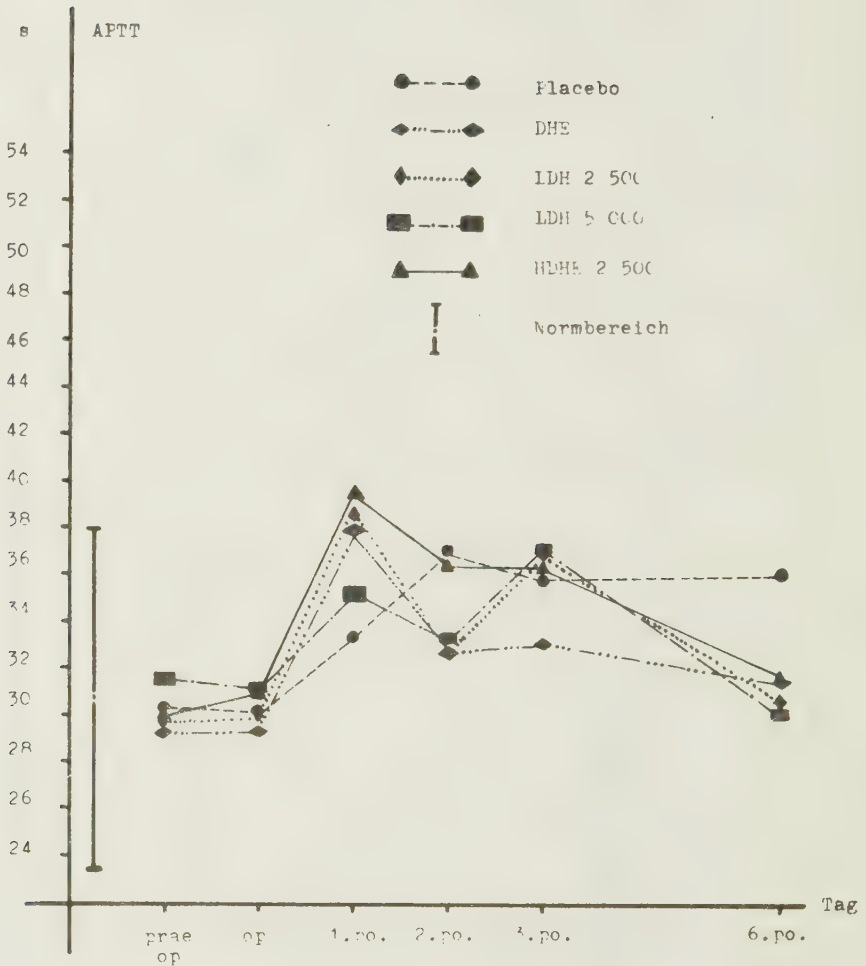


Abb. 4: Verlauf der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit unter perioperativer Thromboembolieprophylaxe. Gruppenverhalten der Prophylaxeregime.

		Placebo	DHE	Heparin 2500	Heparin 5000	EDHE 2500
PTT sec	n	37	33	35	37	35
1-2 Tage vor geplanter Operation	m	30.4	29.3	29.7	31.6	30.0
	s	5.3	3.2	3.7	9.2	5.0
	min	16.1	24.0	20.5	24.2	21.7
	max	42.1	38.1	37.5	68.2	44.5
PTT sec	n	36	33	34	37	35
Operations- tag vor	m	30.2	29.4	30.0	31.2	31.0
Operations- beginn	s	4.3	4.6	8.2	5.9	6.0
	min	22.5	22.1	17.6	24.1	22.1
	max	43.6	48.3	72.0	55.5	57.5
PTT sec	n	36	33	35	37	36
1. postope- rativer Tag	m	33.4	38.0	38.6	35.2	39.5
	s	8.1	30.1	17.5	10.8	28.7
	min	25.1	22.6	24.7	24.0	24.3
	max	73.0	200.0	106.0	70.0	200.0
PTT sec	n	37	33	34	36	34
2. postope- rativer Tag	m	37.0	32.8	32.8	33.3	36.5
	s	15.7	8.8	7.1	7.1	11.6
	min	17.6	22.9	25.0	25.2	23.7
	max	112.0	67.6	59.4	54.2	74.7
PTT sec	n	37	31	33	36	34
3. postope- rativer Tag	m	35.9	33.1	36.9	37.1	36.3
	s	21.2	10.4	15.6	28.0	16.0
	min	21.5	15.6	23.6	17.5	21.2
	max	150.0	69.1	110.4	190.0	89.6
PTT	n	37	29	32	36	33
6. postope- rativer Tag	m	36.1	31.5	30.8	30.2	31.6
	s	18.9	7.9	5.8	6.4	7.6
	min	22.5	23.6	22.0	22.2	23.0
	max	107.6	66.2	41.0	55.4	63.3

Tab. 3: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die aktivierte, partielle Thromboplastinzeit hinsichtlich des Gruppenverhaltens der verschiedenen Prophylaxeregime.

Beim Vergleich der APTT-Werte von Patienten mit bzw. ohne Thrombose besteht in der Placebogruppe (Abb. 5, Tab. 4), ausgehend von praeoperativen Werten, ein paralleles Verhalten. Die APTT ist bei Patienten mit Thrombose gegenüber jenen ohne Thrombose verkürzt, jedoch befinden sich alle Werte im Normbereich. In der Placebogruppe wird der Maximalwert erst am zweiten postoperativen Tag sowohl bei RFT-positiven wie negativen Patienten erreicht.

Im DHE-Kollektiv (Abb. 6, Tab. 4) zeigt sich, daß Patienten mit Thrombose bereits erniedrigte Ausgangswerte haben, und diese fast mit denen im Placebokollektiv übereinstimmen. Am ersten postoperativen Tag findet sich eine starke Verlängerung der APTT bei Patienten mit Thrombose im DHE-Kollektiv.

Der Verlauf der Kurve bei Patienten ohne Thrombose zeigt annähernd parallele Werte in beiden Gruppen, die Werte in dem DHE-Prophylaxekollektiv sind aber gegenüber der Placebogruppe eindeutig verkürzt.

In Abb. 7 finden sich bei Patienten ohne Thrombose in der LDH 2 500 Prophylaxegruppe im Vergleich zum Placebokollektiv deutlich reduzierte Werte bei annähernd parallelem Verlauf der beiden Kollektive.

Wie bereits in der DHE-Gruppe, so sind auch im LDH 5 000 Kollektiv die Ausgangswerte bei Patienten mit Thrombose reduziert und mit denen der Placebogruppe nahezu identisch. Im weiteren Verlauf zeigt sich, daß die Werte bei Patienten mit Thrombose hier noch stärker reduziert sind als in der Gruppe ohne Prophylaxe.

Diejenigen Patienten, welche keine Thrombose erlitten haben, zeigen im LDH 5 000 Prophylaxeregime gegenüber der Placebogruppe ohne Thrombose keine Verlängerung der APTT (Abb. 8, Tab. 4).

Das HDHE 2 500 Prophylacekollektiv (Abb. 9, Tab. 4) zeigt, mit einigen Ausnahmen, ein ähnliches Verhalten wie die Placebogruppe.

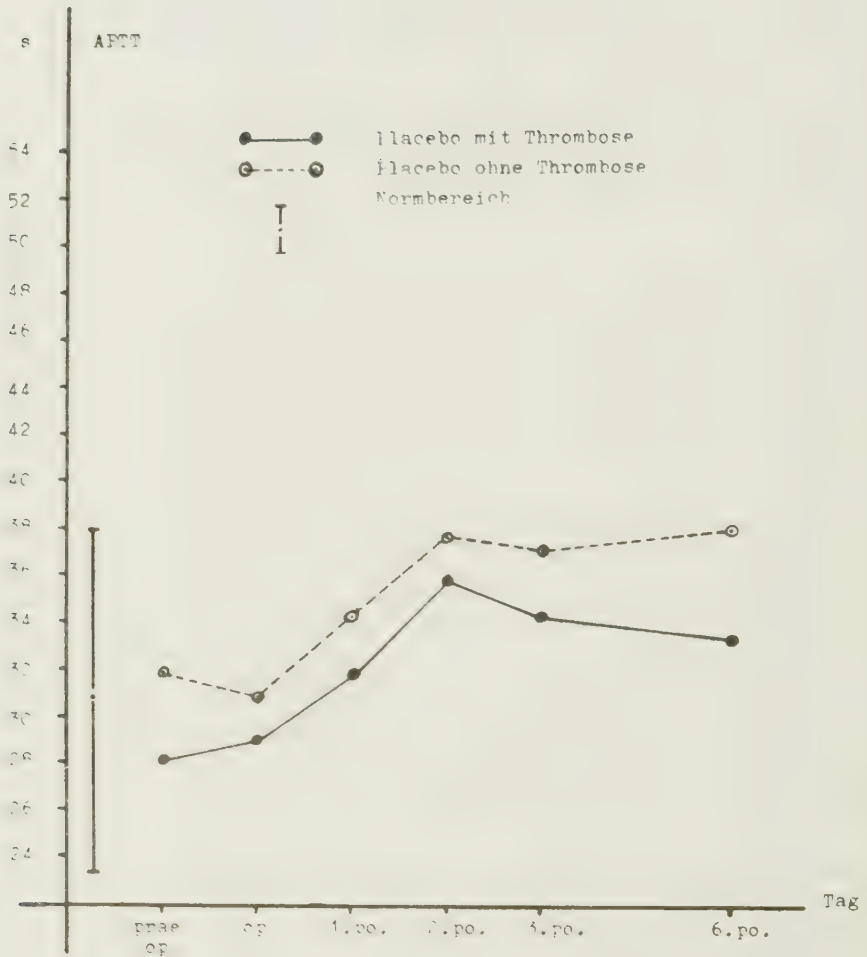


Abb. 5: APTT-Werte bei Patienten im periooperativen Verlauf mit und ohne Thrombose.

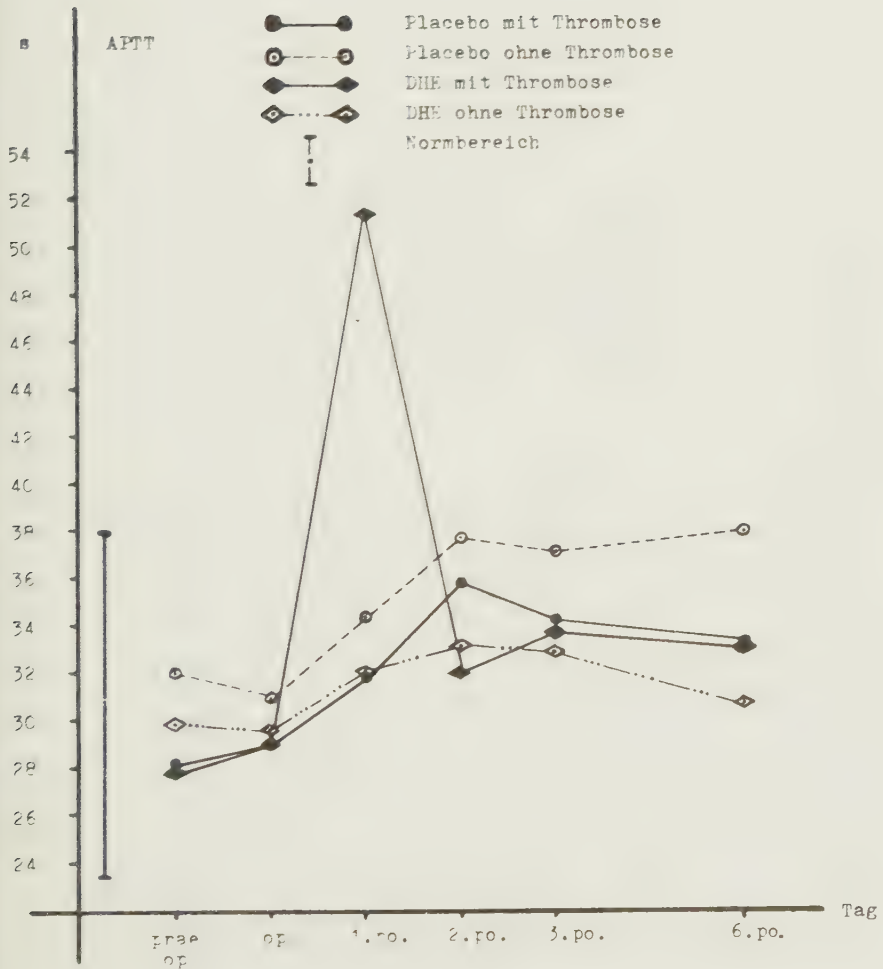


Abb. 6: APTT-Werte bei Patienten im perioperativen Verlauf mit und ohne Thrombose. Vergleich zwischen der Placebo und DHE-Prophylaxegruppe.

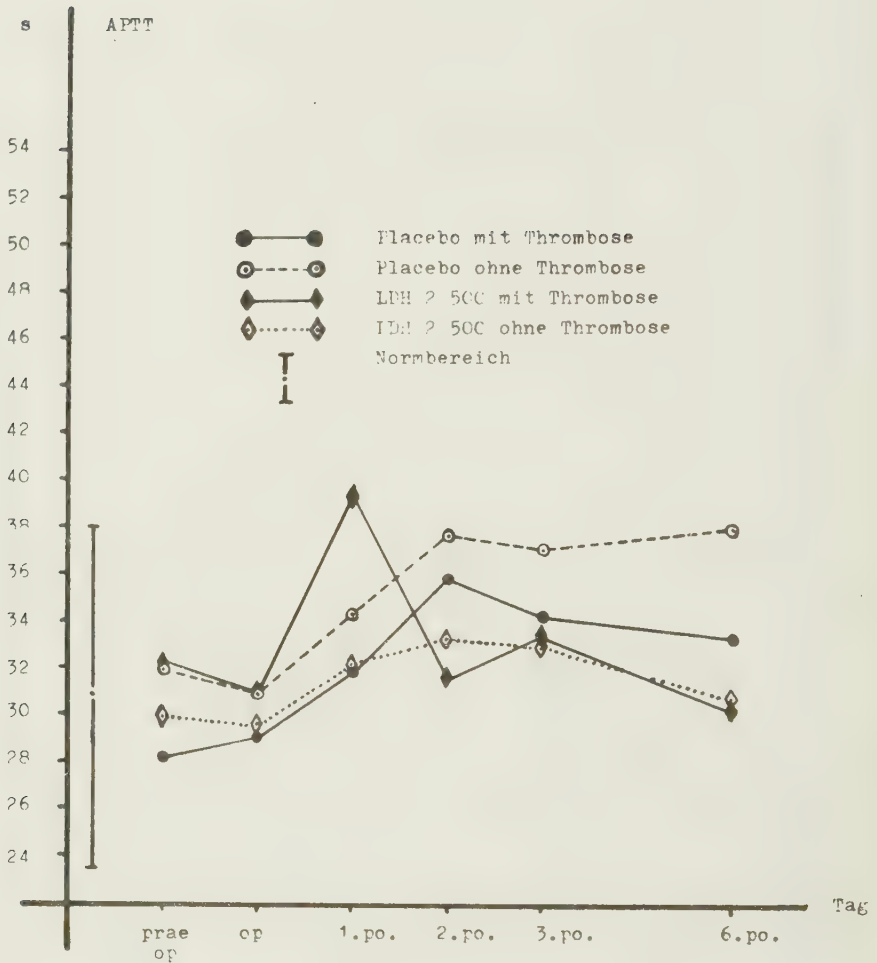


Abb. 7: APTT-Werte bei Patienten im perioperativen Verlauf mit und ohne Thrombose. Vergleich zwischen der Placebo- und der LDH 2 500 Prophylaxegruppe.

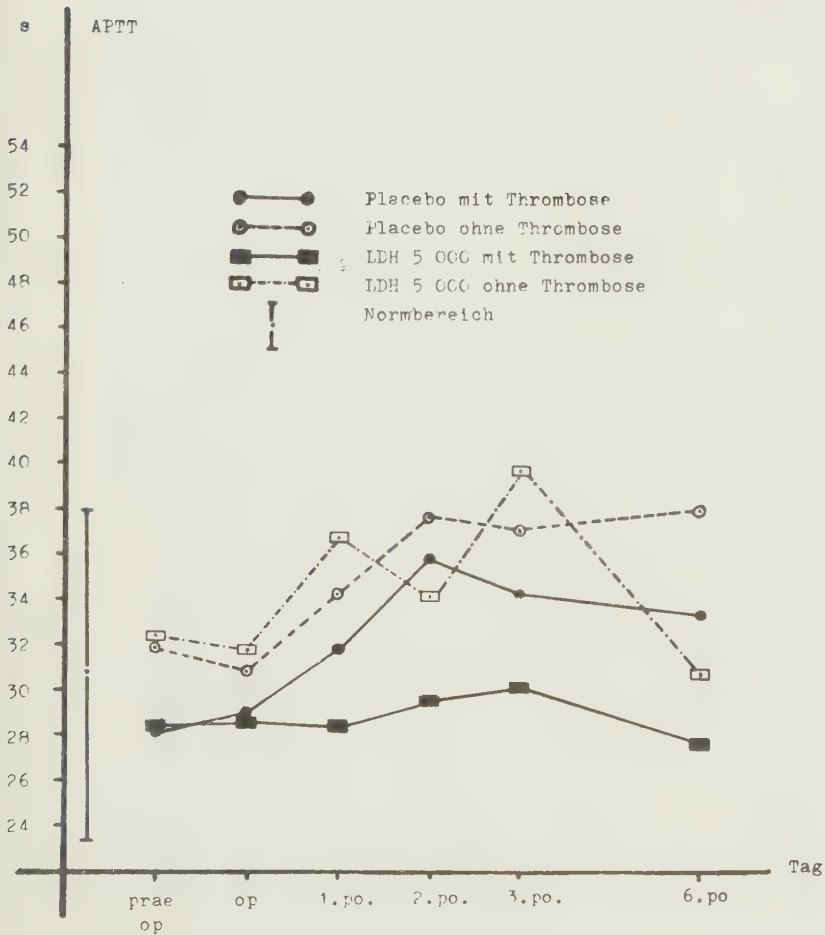


Abb. 8: APTT-Werte bei Patienten im perioperativen Verlauf mit und ohne Thrombose. Vergleich zwischen der Placebo- und LDH 5 000 Prophylaxegruppe.

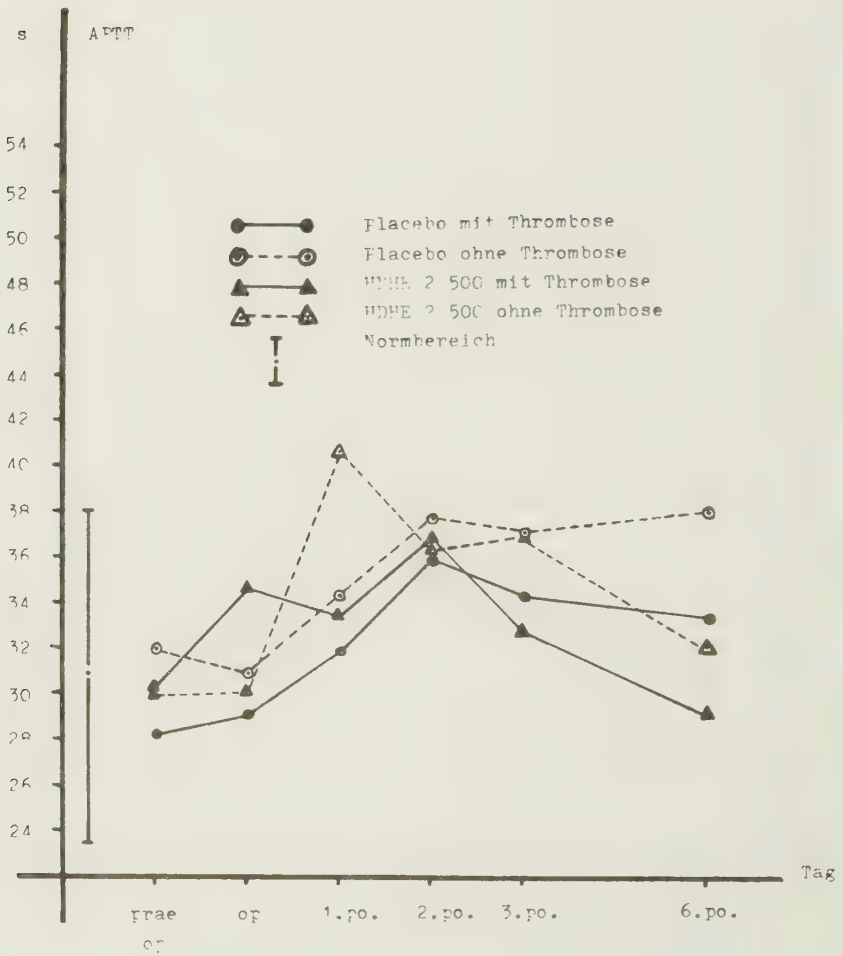


Abb. 9: APTT-Werte bei Patienten im perioperativen Verlauf mit und ohne Thrombose. Vergleich zwischen der Placebo- und HDHE 2 500 Prophylaxegruppe.

LABORDATEN

	mit Thrombose				ohne Thrombose			
	Placebo		Heparin 2500		Placebo		Heparin 2500	
	DME	Heparin 5000	Heparin 5000	HDE 2500	DME	Heparin 5000	Heparin 5000	HDE 2500
PTT sec	n	15	10	7	6	22	23	29
■	■	28.2	32.2	28.4	30.3	25	25	30
s	s	4.7	3.1	2.8	31.9	28.7	32.4	30.0
1-2 Tage vor	■	4.7	3.1	2.8	5.3	3.0	3.5	10.1
geplanter	■	16.1	26.0	25.0	21.4	20.5	24.2	21.7
Operation	■	35.2	32.9	37.5	42.1	36.8	68.2	44.5
PTT sec	n	14	10	7	6	22	23	29
■	■	29.1	31.0	28.6	34.7	30.9	29.5	31.8
s	s	3.4	2.9	3.8	12.4	3.0	9.6	6.2
Operationstag	■	22.8	25.1	25.0	22.5	24.1	17.6	24.1
vor Op.-beginn	■	35.5	48.3	35.8	43.6	36.3	72.0	55.5
PTT sec	n	14	10	7	6	22	23	30
■	■	31.9	39.3	28.4	34.3	32.1	38.4	36.8
s	s	4.1	5.3	20.6	9.8	5.9	16.6	11.3
1. postope-	■	25.5	24.7	24.0	25.1	24.7	26.7	24.0
rativer Tag	■	37.7	200.0	96.3	73.0	44.1	106.0	70.0
PTT sec	n	15	10	7	6	22	23	28
■	■	35.9	32.0	29.5	36.9	37.7	33.1	33.3
s	s	10.5	8.8	4.0	13.9	18.6	8.9	34.2
2. postope-	■	26.7	22.9	25.5	23.7	17.6	24.0	30.6
rativer Tag	■	62.6	52.0	38.2	61.3	112.0	67.6	74.7
PTT sec	n	15	9	7	6	22	22	29
■	■	34.3	33.7	33.4	32.9	37.1	38.2	38.9
s	s	11.4	14.1	5.4	6.8	26.0	17.9	37.0
3. postope-	■	21.5	26.5	17.5	23.0	15.6	30.6	17.3
rativer Tag	■	64.3	69.1	42.3	41.3	150.0	19.0	21.2
PTT sec	n	15	9	7	6	22	20	27
■	■	33.4	33.1	30.2	29.2	38.0	31.0	30.7
s	s	11.7	13.0	5.5	4.3	22.6	4.4	32.2
6. postope-	■	22.5	23.9	24.2	24.9	22.0	7.0	8.1
rativer Tag	■	72.6	66.2	39.5	36.3	107.6	22.2	23.0
	max					41.0	55.4	63.0

Tab. 4: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die aktivierte, partielle Thromboplastinzeit, unter Berücksichtigung der verschiedenen Prophylaxegruppen bei Patienten mit und ohne Thrombose.

Thrombinzeit (TZ)

Abb. 10 - 15, Tab. 5 - 6

Das Gruppenverhalten der einzelnen Prophylaxekollektive (Abb. 10, Tab. 5) läßt erkennen, daß sich alle Gruppen im oberen Normbereich bewegen und diesen mit Ausnahme der HDHE-Gruppe nur grenzwertig überschreiten.

Beim Vergleich der TZ-Werte von Patienten mit bzw. ohne Thrombose besteht in der Placebogruppe Abb. 11, Tab. 6) ein paralleles Verhalten, jedoch sind die Zeiten in der Thrombosegruppe gegenüber Patienten ohne Thrombose verkürzt. Die Werte zeigen sowohl bei RPT-positiven als auch bei RPT-negativen Patienten ein Maximum am zweiten postoperativen Tag.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen der APTT überein.

Im DHE-Kollektiv (Abb. 12, Tab. 6) findet sich am ersten postoperativen Tag eine Verlängerung der TZ bei Patienten mit Thrombose.

Der Kurvenverlauf im beobachteten Zeitraum zeigt - wie in den Untersuchungen der APTT - annähernd parallele Werte bei Patienten ohne Thrombose. Die Zeiten in dem DHE-Prophylaxekollektiv sind aber gegenüber der Placebogruppe eindeutig verkürzt.

Bei Patienten mit Thrombose weist das DHE-Prophylaxekollektiv größere Schwankungen der Mittelwerte auf.

In Abb. 13 befinden sich die Werte im oberen Normbereich und etwas darüber. Die Patienten mit Thrombose weisen in dem LDH 2 500 Prophylaxeregime gegenüber der Placebogruppe verlängerte TZ-Zeiten auf.

Abb. 14 zeigt, daß Patienten mit positivem Radiofibrinogentest in der LDH 5 000 Prophylaxegruppe stärker verkürzte TZ-Werte aufweisen als Thrombosepatienten in dem Placebokollektiv. Die Patienten mit negativem RPT zeigen

In der LDM 5 000 Gruppe keine verlängerten Thrombinzeiten verglichen mit Patienten ohne Thrombose in der Placebogruppe.

Für das HDHE 2 500 Prophylaxeregime (Abb. 15, Tab. 6) zeigt sich ab dem ersten postoperativen Tag bei Patienten mit Thrombose, daß die TZ-Werte stärker verkürzt sind als diejenigen in der Placebogruppe.

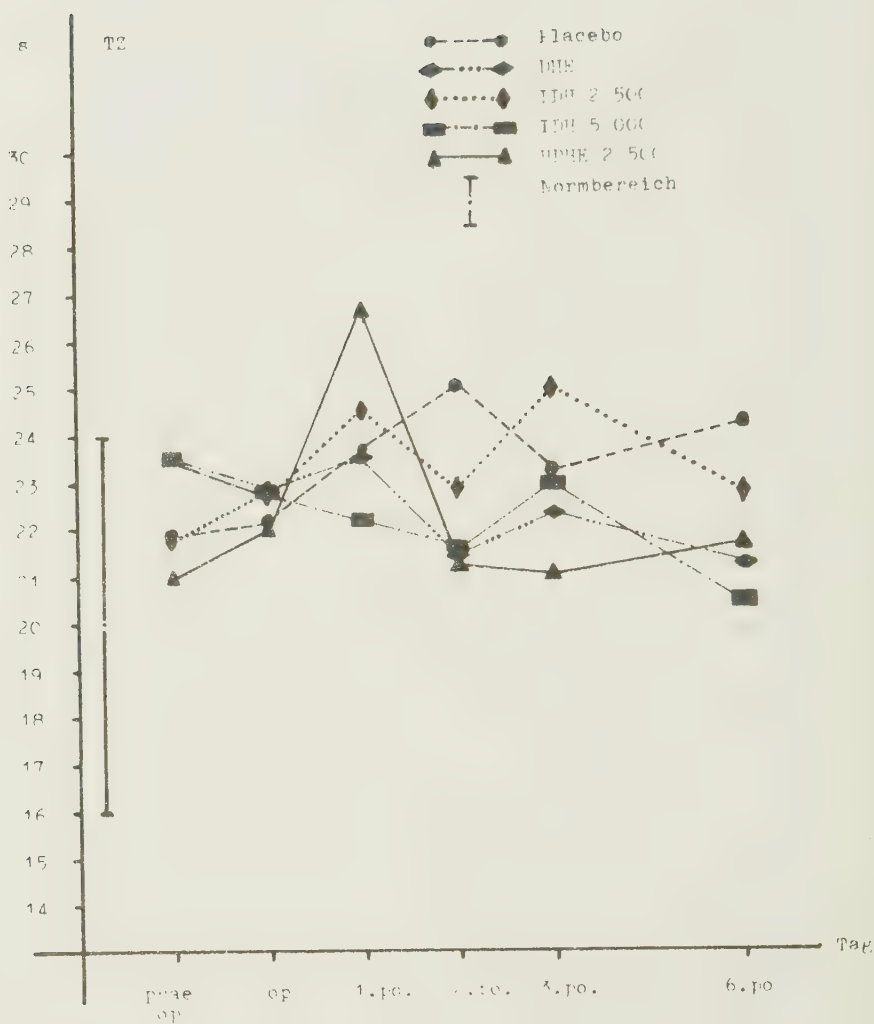


Abb. 10: Verlauf der Thrombinzeit unter perianesthetischer Thromboseprophylaxe.

Gruppenverhalten der verschiedenen Prophylaxe-
gruppen.

		Placebo	DHE	Heparin 2500	Heparin 5000	HDE 2500
Thrombinzeit	n	36	33	35	37	35
sec	m	21.9	23.5	21.8	23.5	21.0
1-2 Tage vor	s	3.8	9.8	4.3	10.0	3.6
geplanter	min	15.2	14.5	15.3	14.3	16.4
Operation	max	35.2	73.0	32.2	66.3	36.0
Thrombinzeit	n	35	33	33	37	35
sec	m	22.2	22.9	22.7	22.8	22.0
Operations-	s	4.0	5.1	4.3	4.4	4.8
tag vor	min	16.2	14.8	16.2	14.6	16.7
Op.-beginn	max	33.1	39.3	37.2	34.0	45.1
Thrombinzeit	n	35	33	35	37	36
sec	m	23.7	23.5	24.5	22.2	26.6
	s	5.9	8.2	6.5	5.1	24.9
1. postope-	min	15.9	15.8	16.5	14.1	15.7
rativer Tag	max	45.1	62.9	48.3	43.2	170.0
Thrombinzeit	n	37	33	34	36	33
sec	m	25.0	21.4	22.8	21.6	21.2
	s	15.5	5.5	8.3	5.2	4.4
2. postope-	min	16.1	15.3	13.4	15.9	15.2
rativer Tag	max	100.0	41.5	8.3	41.8	35.1
Thrombinzeit	n	37	31	33	36	34
sec	m	23.2	22.3	24.9	22.9	21.0
	s	13.1	6.4	11.0	5.6	4.8
3. postope-	min	15.4	15.4	14.4	14.7	15.1
rativer Tag	max	96.0	45.6	79.1	37.7	36.5
Thrombinzeit	n	37	28	32	35	33
sec	m	24.2	21.2	22.7	20.4	21.6
	s	13.7	4.6	4.2	3.1	4.6
6. postope-	min	16.4	15.8	16.4	14.4	14.1
rativer Tag	max	100.0	34.2	34.0	26.6	40.0

Tab. 5: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Thrombinzeit hinsichtlich des Gruppenverhaltens der verschiedenen Prophylaxeregime.

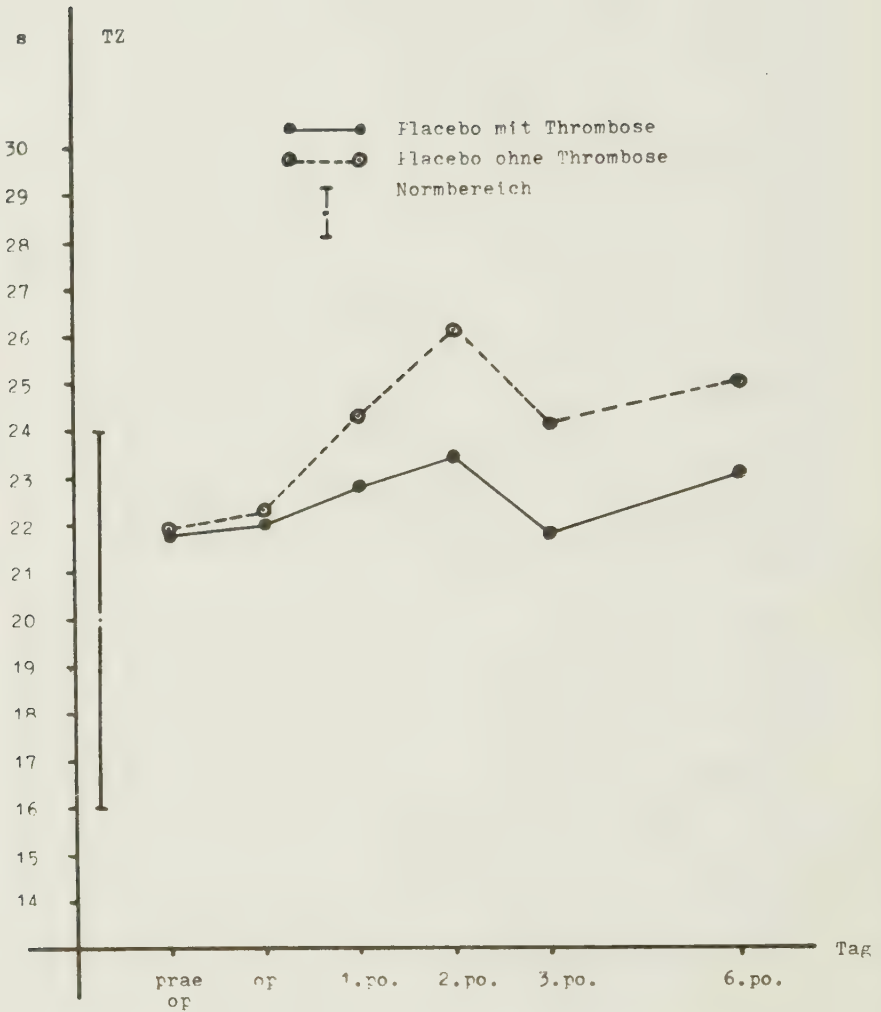


Abb. 11: TZ-Werte bei Patienten im perioperativen Verlauf mit und ohne Thrombose.

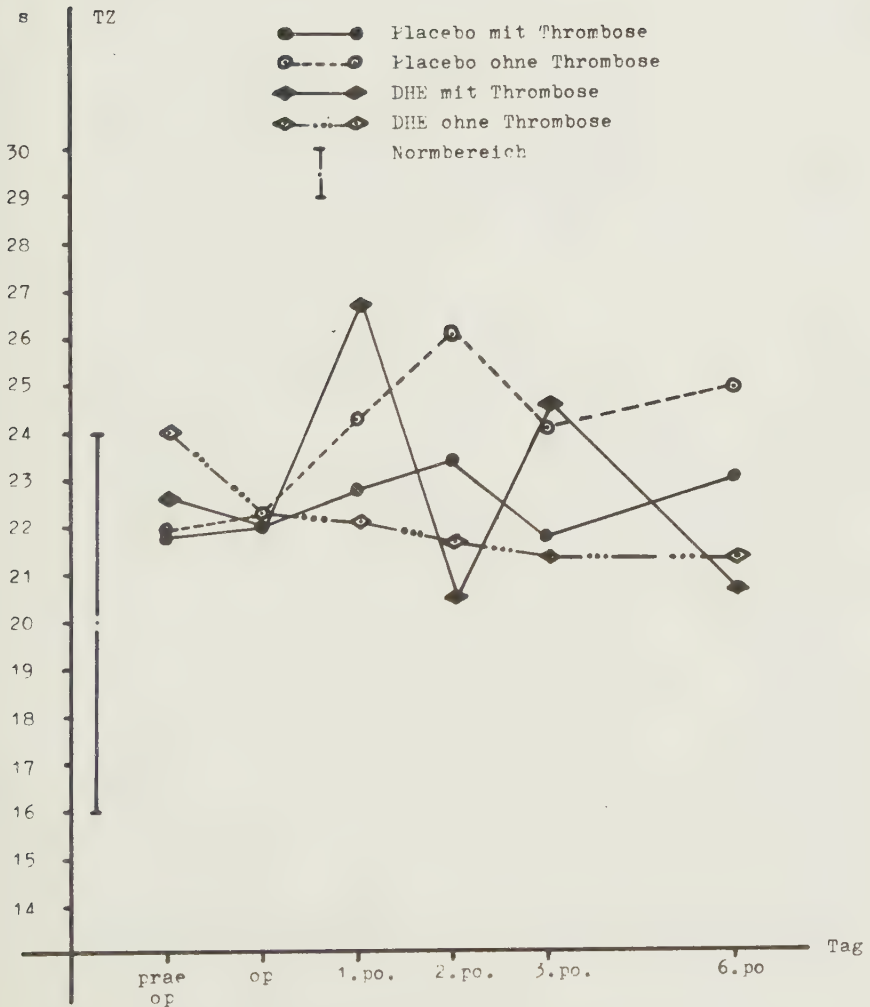


Abb. 12: TZ-Werte bei Patienten im perioperativen Verlauf mit und ohne Thrombose. Vergleich zwischen der Placebo- und der DHE-Prophylaxegruppe.

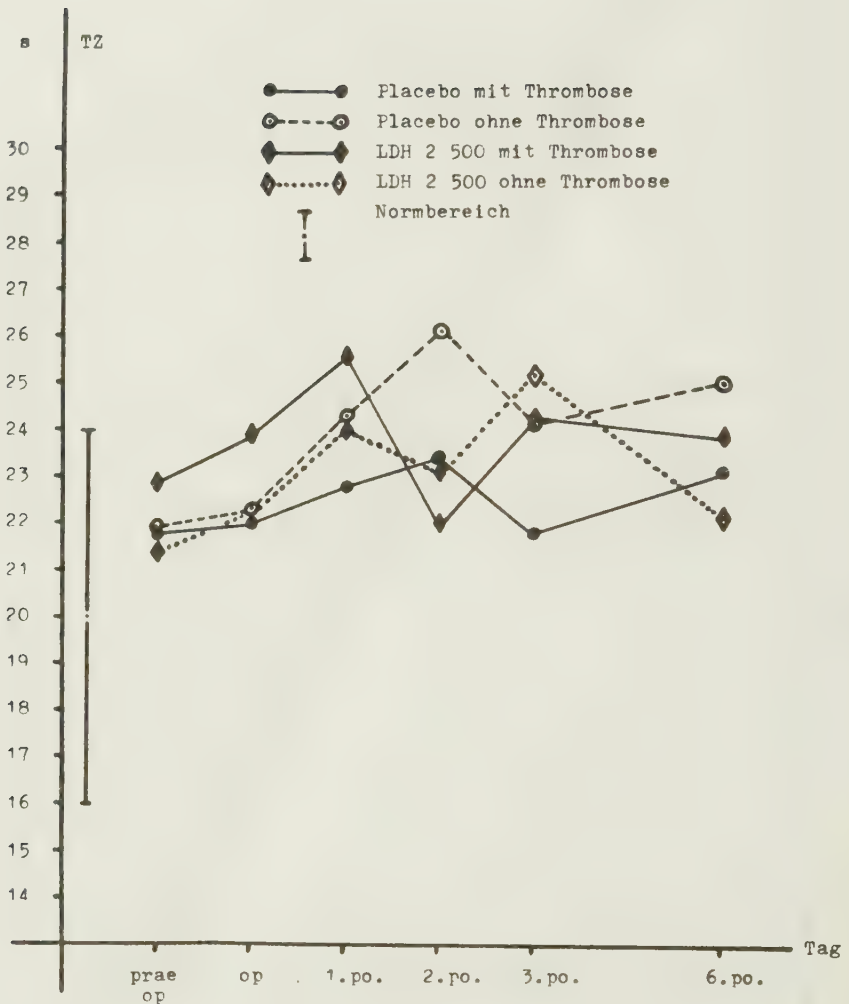


Abb. 13: TZ-Werte bei Patienten im perioperativen Verlauf mit und ohne Thrombose. Vergleich zwischen der Placebo- und der LDH 2 500 Prophylaxegruppe.

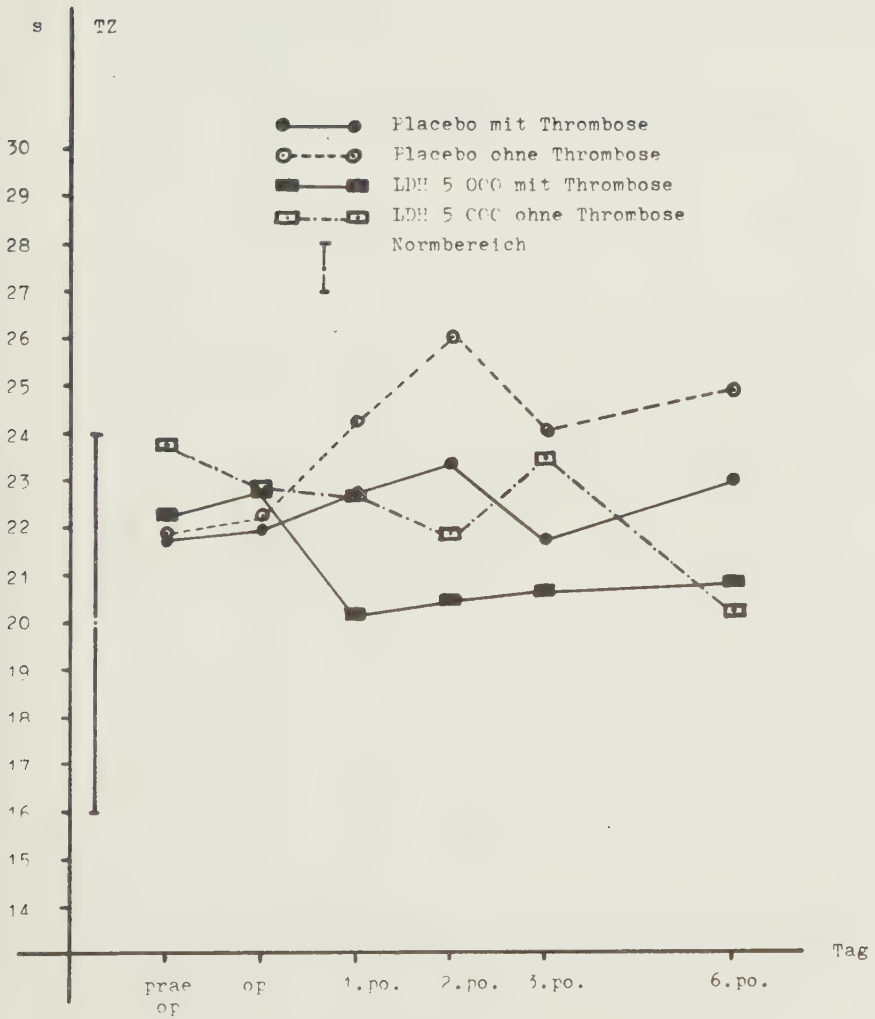


Abb. 14: TZ-Werte bei Patienten im perioperativen Verlauf mit und ohne Thrombose.
Vergleich zwischen der Placebo- und der LDH 5 000 Prophylaxegruppe.

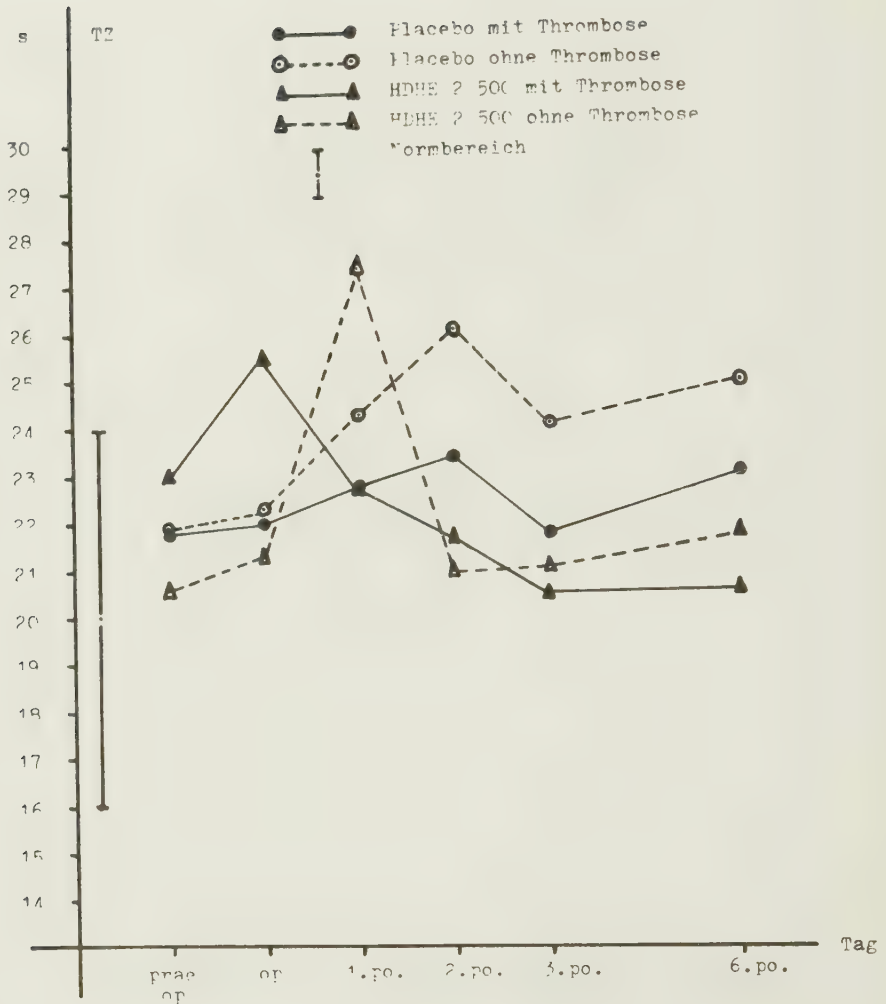


Abb. 15: TZ-Werte bei Patienten im perioperativen Verlauf mit und ohne Thrombose. Vergleich zwischen der Placebo- und der HDHE 2 500 Prophylaxegruppe.

		mit Thrombose					ohne Thrombose				
		Placebo	DRE	Heparin 2500	Heparin 5000	HOHE 2500	Placebo	DRE	Heparin 2500	Heparin 5000	HOHE 2500
Thrombinzeit	n	14	10	10	7	6	22	23	25	30	29
	sec	21.8	22.6	22.9	22.3	23.0	21.9	24.0	21.4	23.8	20.6
	s	3.4	2.8	3.6	5.7	3.3	4.2	11.7	4.6	10.8	3.6
	min	15.2	18.5	17.8	16.2	18.8	16.9	14.5	15.3	14.3	16.4
1-2 Tage vor Operation Op.		max	27.6	27.6	29.5	31.9	35.2	73.0	32.2	66.3	36.0
Thrombinzeit	n	14	10	10	7	6	21	23	23	30	29
	sec	22.0	22.0	23.9	22.8	25.5	22.3	22.3	22.2	22.9	21.3
	s	4.3	2.8	3.8	2.0	9.9	4.0	5.8	4.5	4.8	2.8
	min	17.8	17.9	19.9	20.4	17.5	16.2	14.8	16.2	14.6	16.7
vor Op. -Beginn		max	33.1	25.9	31.6	26.2	30.8	39.3	37.2	34.0	28.4
Thrombinzeit	n	14	10	10	7	6	21	23	25	30	30
	sec	22.8	26.7	25.6	20.2	22.7	24.3	22.1	24.0	22.7	27.4
	s	4.4	13.3	8.6	3.3	3.8	6.7	4.3	5.6	5.4	27.3
	min	18.5	17.3	18.9	14.1	19.9	15.9	15.8	16.5	16.0	15.7
1. postope- rativer Tag		max	33.7	62.9	46.3	24.6	45.1	31.0	38.0	43.2	170.0
Thrombinzeit	n	15	10	10	7	6	22	23	24	29	27
	sec	23.4	20.5	22.0	20.5	21.7	26.1	21.7	23.1	21.9	21.0
	s	6.6	2.8	5.1	3.1	7.2	19.5	6.3	9.4	5.6	3.8
	min	17.1	15.6	16.4	15.9	15.9	16.1	15.3	13.4	16.1	15.2
2. postope- rativer Tag		max	38.0	24.9	33.5	24.3	100.0	41.5	57.8	41.8	33.3
Thrombinzeit	n	15	9	9	7	6	22	22	24	29	28
	sec	21.8	24.6	24.3	20.7	20.5	24.1	21.4	25.2	23.5	21.1
	s	5.6	9.4	4.3	3.3	3.7	16.5	4.7	12.7	5.9	5.1
	min	16.3	15.4	19.7	16.1	17.0	15.4	15.9	14.4	14.7	15.1
3. postope- rativer Tag		max	38.2	45.6	30.9	25.0	96.0	37.1	79.1	37.7	36.5
Thrombinzeit	n	15	8	9	6	6	22	20	23	29	27
	sec	23.1	20.7	23.9	20.9	20.6	25.0	21.4	22.2	20.3	21.8
	s	6.4	5.8	4.2	2.7	1.6	17.2	4.1	4.2	3.2	5.0
	min	18.1	15.8	19.9	16.4	17.5	16.4	17.0	16.4	14.4	14.1
6. postope- rativer Tag		max	42.5	33.0	32.8	24.4	100.0	34.2	34.0	26.6	40.0

Tab. 6: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Thrombinzeit, unter Berücksichtigung der verschiedenen Prophylaxegruppen bei Patienten mit und ohne Thrombose.

Heparinspiegel

Tab. 7 - 8

Die Untersuchungsergebnisse über die Heparinspiegel im Plasma sind aufgrund der hohen Standardabweichungen sowohl im Gruppenverhalten als auch in der Aufschlüsselung nach Thrombosegruppen nicht aussagekräftig.

		Placebo	DHE	Heparin 2500	Heparin 5000	HDHE 2500
Plasmaheparin 1-2 Tage vor geplanter Operation	n	37	33	35	37	35
	m	0.06	0.05	0.05	0.06	0.05
	s	0.07	0.07	0.06	0.08	0.06
	min	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	max	0.30	0.23	0.25	0.30	0.22
Plasmaheparin Operationstag vor Op.-Beginn	n	36	33	32	37	33
	m	0.06	0.06	0.05	0.05	0.06
	s	0.10	0.07	0.07	0.06	0.08
	min	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	max	0.50	0.30	0.26	0.20	0.30
Plasmaheparin 1. postope- rativer Tag	n	37	33	34	36	33
	m	0.07	0.03	0.06	0.08	0.07
	s	0.09	0.04	0.08	0.12	0.17
	min	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	max	0.30	0.15	0.30	0.50	0.90
Plasmaheparin 2. postope- rativer Tag	n	37	33	33	36	31
	m	0.07	0.05	0.05	0.05	0.05
	s	0.09	0.07	0.07	0.06	0.08
	min	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	max	0.30	0.23	0.23	0.20	0.30
Plasmaheparin 3. postope- rativer Tag	n	35	31	33	36	33
	m	0.08	0.04	0.06	0.06	0.06
	s	0.09	0.05	0.09	0.08	0.10
	min	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	max	0.30	0.15	0.30	0.30	0.30
Plasmaheparin 7. postope- rativer Tag	n	37	28	32	36	33
	m	0.06	0.04	0.05	0.04	0.06
	s	0.08	0.05	0.07	0.08	0.08
	min	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	max	0.30	0.15	0.30	0.30	0.30

Tab. 7: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Heparin Plasmaspiegel hinsichtlich des Gruppenverhaltens der verschiedenen Prophylaxeregime.

LABORDATEN

				mit Thrombose				ohne Thrombose				HDHE 2500	
				Placebo	DHE	Heparin 2500	Heparin 5000	Placebo	DHE	Heparin 2500	Heparin 5000		
Plasma-Heparin	n			15	10	0.056	0.061	10	0.048	6	0.036	7	0.036
	m			0.056	0.054	0.052	0.077	0.061	0.057	0.048	0.052	0.041	0.036
	s			0.052	0.062	0.0	0.0	0.052	0.073	0.052	0.0	0.0	0.052
	min			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1-2 Tage vor geplanter Operation	max			0.16	0.15	0.15	0.25	0.30	0.23	0.20	0.30	0.20	0.22
	n			15	10	0.081	0.036	10	0.052	6	0.100	7	0.034
	m			0.081	0.070	0.132	0.052	0.050	0.048	0.079	0.060	0.079	0.056
	s			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.065
Plasma-Heparin Operationstag vor Op.-Beginn	min			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	max			0.50	0.30	0.50	0.13	0.27	0.16	0.26	0.20	0.20	0.30
	n			15	10	0.061	0.074	9	0.068	6	0.052	7	0.039
	m			0.061	0.052	0.091	0.089	0.057	0.035	0.058	0.078	0.127	0.079
1. postope- rativer Tag	s			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.185
	min			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	max			0.30	0.15	0.30	0.20	0.15	0.10	0.30	0.50	0.50	0.90
	n			15	10	0.072	0.043	9	0.062	6	0.107	7	0.055
Plasma-Heparin	m			0.072	0.047	0.081	0.059	0.038	0.053	0.047	0.045	0.060	0.039
	s			0.081	0.059	0.0	0.0	0.061	0.070	0.074	0.060	0.083	0.083
	min			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	max			0.30	0.15	0.30	0.10	0.20	0.23	0.30	0.20	0.20	0.30
2. postope- rativer Tag	n			14	9	0.094	0.054	9	0.068	22	0.039	24	0.039
	m			0.094	0.040	0.089	0.046	0.042	0.098	0.049	0.057	0.051	0.064
	s			0.089	0.046	0.0	0.0	0.0	0.0	0.095	0.071	0.071	0.102
	min			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3. postope- rativer Tag	max			0.30	0.12	0.30	0.15	0.25	0.15	0.30	0.30	0.30	0.30
	n			15	9	0.064	0.045	9	0.060	22	0.046	29	0.043
	m			0.064	0.065	0.085	0.052	0.108	0.044	0.029	0.046	0.082	0.058
	s			0.085	0.056	0.0	0.0	0.136	0.077	0.044	0.076	0.062	0.058
7. postope- rativer Tag	min			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	max			0.30	0.15	0.30	0.14	0.30	0.15	0.30	0.30	0.30	0.20

Tab. 3: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Heparin-Plasmaspiegel, unter Berücksichtigung der verschiedenen Prophylaxegruppen bei Patienten mit und ohne Thrombose.

Fibrinogen

Tab. 9 - 11

Aus den nachfolgenden Tabellen geht hervor, daß der Fibrinogenspiegel in den verschiedenen Prophylaxegruppen sich nur minimal verändert.

Praeoperativ sind die Werte etwas niedriger als am sechsten postoperativen Tag.

Die Unterschiede zwischen den Patienten mit bzw. ohne Thrombose sind weder beim Gesamtkollektiv noch bei den Präparategruppen statistisch signifikant (5%-Niveau)

Placebo		DHE		LDH 2 500		LDH 5 000		HDHE 2 500	
Fibrinogen, quantitativ 1-2 Tage vor geplanter Operation	n	31	31	34	37	35			
	m	2.9	3.3	3.3	3.3	3.6			
	s	1.1	1.3	1.3	0.9	1.5			
	min	1.23	1.54	1.74	2.11	1.21			
	max	6.60	8.98	8.20	6.00	7.50			
Fibrinogen, quantitativ 6. postope- rativer Tag	n	36	28	32	34	32			
	m	3.8	4.2	4.5	4.0	4.3			
	s	1.3	1.2	1.8	1.2	1.1			
	min	1.63	1.89	2.41	1.15	1.78			
	max	7.98	7.28	10.94	6.38	6.23			

Tab. 9: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Fibrinogen hinsichtlich des Gruppenverhaltens der verschiedenen Prophylaxeregime.

		mit Thrombose					ohne Thrombose				
		Placebo	DHE	Heparin 2500	Heparin 5000	HDHE 2500	Placebo	DHE	Heparin 2500	Heparin 5000	HDHE 2500
Fibrinogen quant.	n	12	9	10	7	6	19	22	24	30	29
	m	2.8	3.1	3.1	3.9	5.0	3.0	3.4	3.4	3.2	3.3
	s	1.0	0.8	1.1	1.4	2.2	1.1	1.5	1.4	0.6	1.1
	min	1.23	1.62	1.74	2.11	1.57	1.48	1.54	1.74	2.17	1.21
	max	5.20	4.07	5.61	6.00	7.50	6.60	-8.98	8.20	4.46	5.61
Fibrinogen quant.	n	14	8	9	5	6	22	20	23	29	26
	m	3.7	4.2	4.3	3.9	4.7	3.9	4.1	4.6	4.0	4.2
	s	1.7	1.3	1.3	1.8	1.4	1.1	1.3	2.0	1.1	0.2
	min	1.63	1.89	2.83	1.40	2.73	2.74	2.18	2.41	1.15	1.78
	max	7.98	6.24	6.30	5.98	6.23	6.82	7.28	10.94	6.38	5.75
6. postope- rativer Tag											

Tab. 10: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Fibrinogen, unter Berücksichtigung der verschiedenen Prophylaxegruppen bei Patienten mit und ohne Thrombose.

Fibrinogenspiegel

Δ (vor / 6. Tag)		Thrombose	
		ja	nein
Gesamtkollektiv	n	40	115
	m	0.74	0.95
	s	1.78	1.30
	min.	-4.77	-3.08
	max.	4.62	6.54
Placebo	n	12	19
	m	1.00	0.98
	s	1.90	1.00
	min.	-2.61	-0.93
	max.	4.37	3.79
DHE	n	8	19
	m	1.24	0.88
	s	1.73	1.23
	min.	-1.59	-1.70
	max.	4.62	3.62
Heparin 2500	n	9	22
	m	1.08	1.24
	s	0.93	1.96
	min.	-0.08	-1.80
	max.	2.89	6.54
Heparin 5000	n	5	29
	m	-0.12	0.85
	s	1.79	1.21
	min.	-2.72	-3.08
	max.	2.19	3.08
HDHE 2500	n	6	26
	m	-0.29	0.88
	s	2.41	0.99
	min.	-4.77	-1.84
	max.	1.96	2.98

Bemerkung: Die Unterschiede zwischen den Patienten mit bzw. ohne Thrombose sind weder beim Gesamtkollektiv noch bei den Präparatengruppen statistisch signifikant (5 %-Niveau).

Tab. 11: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Fibrinogen. Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Thrombose beim Gesamtkollektiv und den Prophylaxegruppen.

3. Antithrombin III (AT III)
Präoperative Untersuchungen
Abb. 16, Tab. 12

Die Ausgangswerte der AT III-Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die Patienten, welche im postoperativen Verlauf PPT-positiv wurden, also Thrombosen entwickelten, die Tendenz zu niedrigeren AT III Aktivitäten zeigen als Patienten ohne Thrombose.

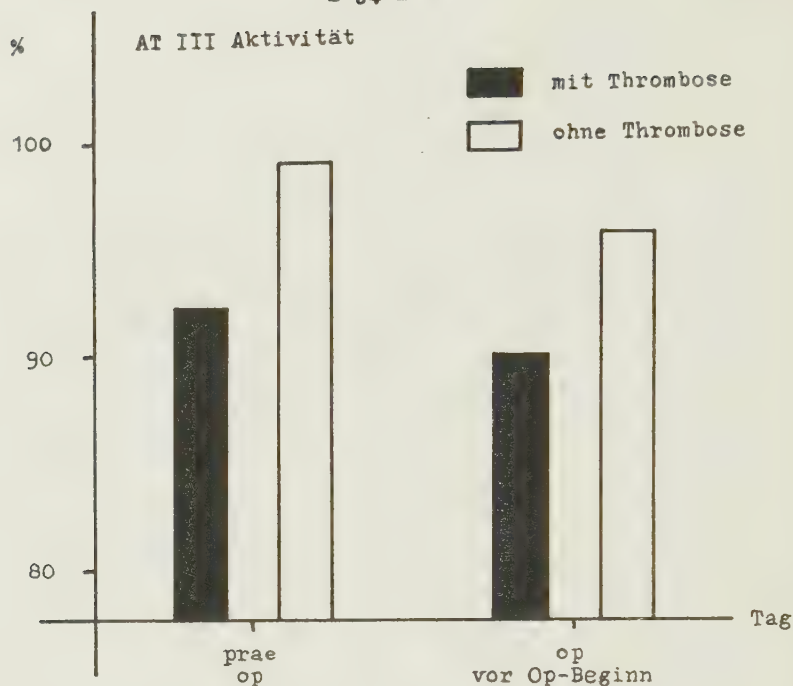


Abb.: 16 Verhältnis der Antithrombin III Aktivität bei Patienten mit und ohne Thrombose.

Radiofibrinogentest		positiv	negativ
Antithrombin III	n	48	130
1-2 Tage vor	m	92.3	99.1
Op.-beginn	s	20.7	27.4
	min	56	38
	max	136	171
Antithrombin III	n	47	125
Operationstag	m	90.1	95.9
vor Op.-beginn	s	27.3	28.2
	min	22	35
	max	146	192

Tab. 12 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Antithrombin III Aktivität, unabhängig vom Prüfpräparat.

4. Untersuchungen der Thrombocyten und
Thrombocytenaggregation bei Patienten
mit positivem und negativem RPT

Thrombocyten

Abb. 17 - 18, Tab. 13 - 14

Die Thrombocytenzahlen zeigen keinen Unterschied zwischen Patienten, die eine Thrombose entwickelt haben und solchen ohne Thrombose.

Nach leichtem initialem Abfall mit einem Tief am zweiten postoperativen Tag zeigten die Thrombocytenzahlen eine ansteigende Tendenz und übertrafen am sechsten postoperativen Tag die Ausgangswerte.

Die verschiedenen Prophylaxegruppen unterschieden sich in ihrem Verlauf kaum voneinander. Alle Veränderungen lagen innerhalb des Normbereiches.

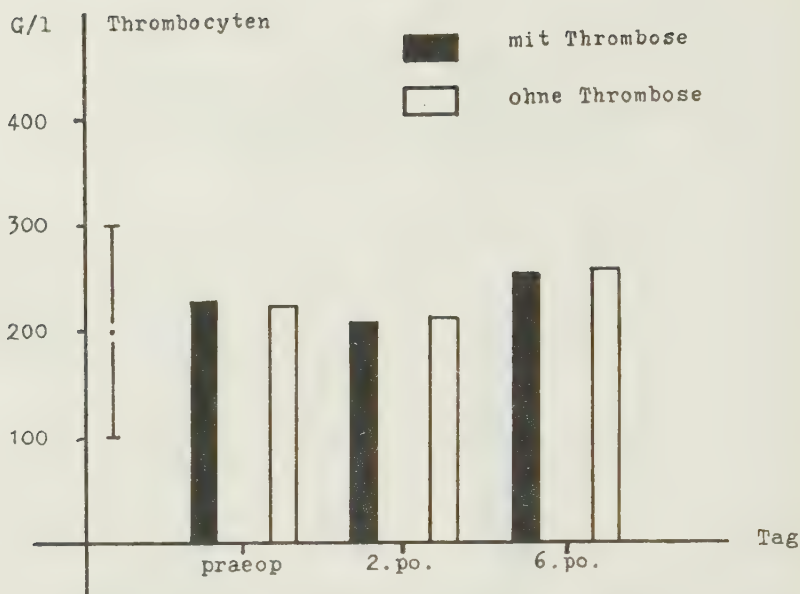


Abb.: 17 Thrombocytenzahlen bei Patienten, die eine Thrombose erlitten haben im Vergleich zu Patienten ohne Thrombose.

Radiofibrinogentest		positiv	negativ
Thrombozyten	n	46	130
	m	229.2	223.9
	s	89.6	77.6
1-2 Tage vor geplanter Operation	min	52	90
	max	498	457
Thrombozyten	n	48	124
	m	208.0	211.4
	s	80.9	85.9
2. postope- rativer Tag	min	66	65
	max	476	544
Thrombozyten	n	45	121
	m	251.6	255.6
	s	105.0	99.0
6. postope- rativer Tag	min	100	83
	max	539	580

Tab.: 13 Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Thrombocytenzahl unabhängig vom Prüfpräparat.

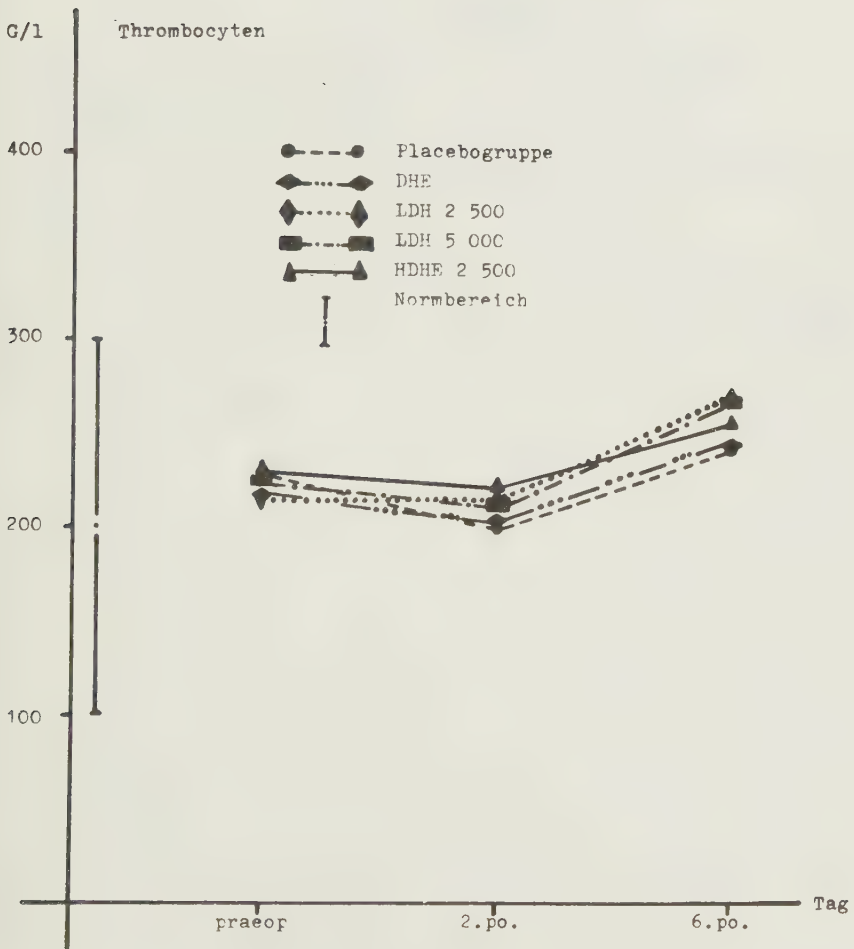


Abb. 18: Einfluß der Medikation auf die Thrombocytenzahl.

LABORDATEN

		Placebo	DHE	Heparin 2500	Heparin 5000	HDHE 2500
Thrombozyten	n	36	33	34	37	36
$\times 10^3$	m	230.3	218.1	215.2	225.9	235.7
1-2 Tage vor geplanter Operation	s	83.8	72.0	70.9	82.7	93.4
	min	100	435	52	103	90
	max	457	90	410	437	498
Thrombozyten	n	37	32	33	36	34
$\times 10^3$	m	200.9	204.2	214.3	212.1	221.4
2. postope- rativer Tag	s	65.2	85.6	80.3	81.4	108.4
	min	90	66	72	95	65
	max	372	410	446	389	544
Thrombozyten	n	36	30	32	35	33
$\times 10^3$	m	237.5	239.0	270.9	269.1	255.8
6. postope- rativer Tag	s	62.8	110.0	102.7	114.7	106.7
	min	100	83	100	100	100
	max	411	499	580	526	539

Tab. 14: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für die Thrombocytenzahl hinsichtlich des Gruppenverhaltens der verschiedenen Prophylaxeregime.

Thrombocytenaggregation

Abb. 19, Tab. 15

Der Anteil der Patienten, der eine Thrombose im postoperativen Zeitintervall entwickelt hat, bewegte sich vornehmlich in der Kategorie I. Das entspricht einem Winkel Alpha von 0° - 40° und stellte die Gruppe mit der geringsten Thrombocytenaggregation dar. Der prozentuale Anteil der Patienten ohne Thrombose war bei der höchsten Thrombocytenaggregation (Winkel Alpha 61° - 90°) größer als der Anteil mit Thrombose.

Die Auswirkungen der einzelnen Präparatengruppen lassen sich aufgrund dieser Studie nicht ermitteln.

Patienten

- 90 -

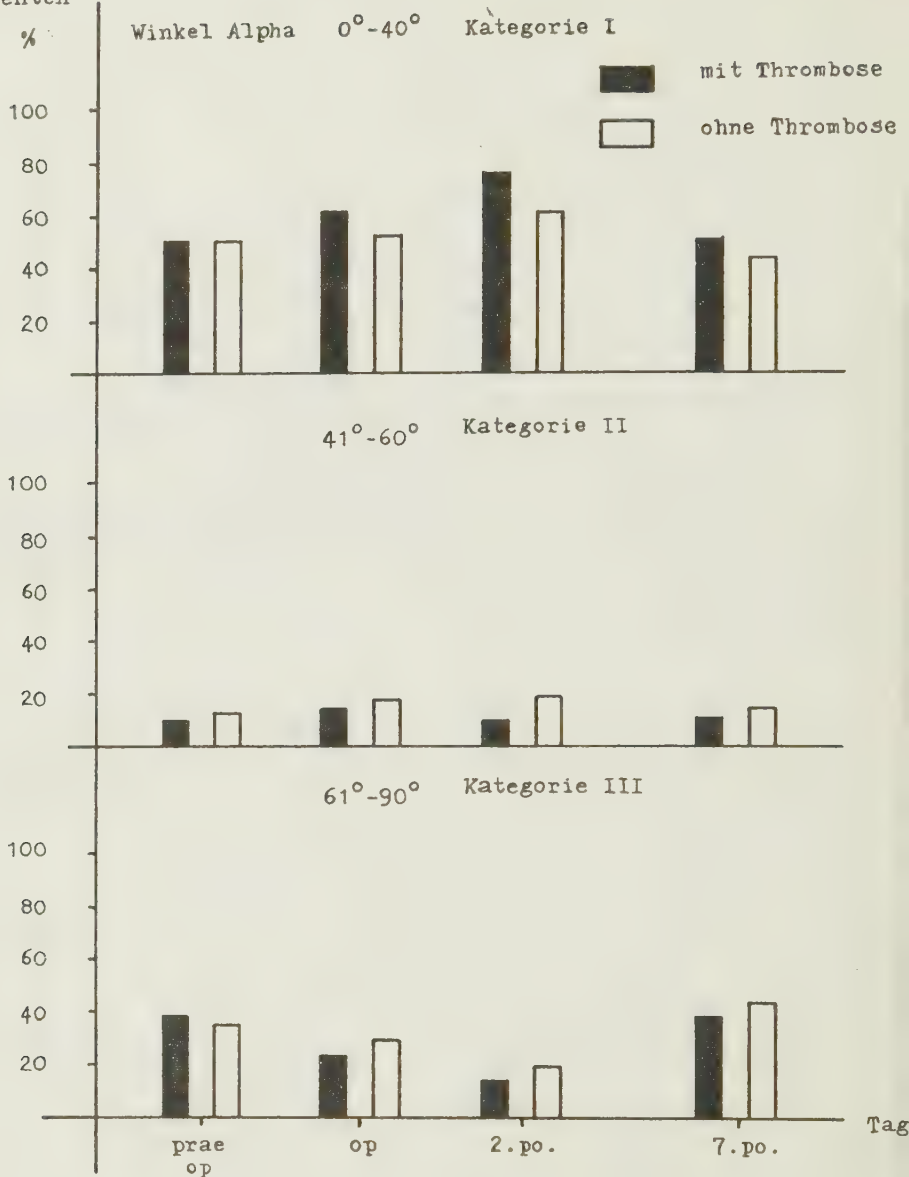


Abb.: 19 Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Thrombose, bezogen auf die Gesamtzahl je Thrombosegruppe und Kontrolltag.

Thrombozyten - Aggregation

	Thrombose	
	ja	nein
1-2 Tage vor OP		
0-40	21 (51)	55 (51)
41-60	4 (10)	14 (13)
61-90	16 (39)	39 (36)
OP-Tag		
0-40	25 (61)	57 (52)
41-60	6 (15)	20 (18)
61-90	10 (24)	32 (30)
2. post-OP-Tag		
0-40	31 (75)	65 (61)
41-60	4 (10)	20 (19)
61-90	6 (15)	22 (20)
7. post-OP-Tag		
0-40	19 (50)	44 (43)
41-60	4 (11)	15 (15)
61-90	15 (39)	42 (42)

Bemerkung: Die Zahlen in Klammern geben Prozentwerte, bezogen auf die Gesamtzahl je Thrombose-Gruppe und Kontrolltag an.

Tab. 15: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse bezogen auf die Gesamtzahl je Thrombosegruppe und Kontrolltag.

5. Verhalten der Beta-Thromboglobulin
Plasmaspiegel

Abb. 20 - 25, Tab. 16 - 17

Beim Gruppenverhalten der verschiedenen Prophylaxeregime (Abb. 20, Tab. 16) zeigte sich, daß die Werte für Beta-Thromboglobulin, mit Ausnahme einer Position der DHE-Gruppe am zweiten postoperativen Tag, alle den Normbereich überschritten.

Obwohl zwei Ausgangswerte ermittelt worden sind, zeigten sich hier bereits Differenzen. So sind die Plasmaspiegel bei den Erstabnahmen höher als unmittelbar vor der Operation. Dies galt für alle Präparatgruppen.

Für die Placebo-, DHE-, LDH 5 000- und die HDHE-Gruppe fanden sich am zweiten postoperativen Tag die geringsten Werte mit anschließend steigender Tendenz.

Die Werte am fünften postoperativen Tag erreichten nicht immer die Ausgangswerte.

Die DHE-Gruppe weist die niedrigsten Plasmaspiegel auf.

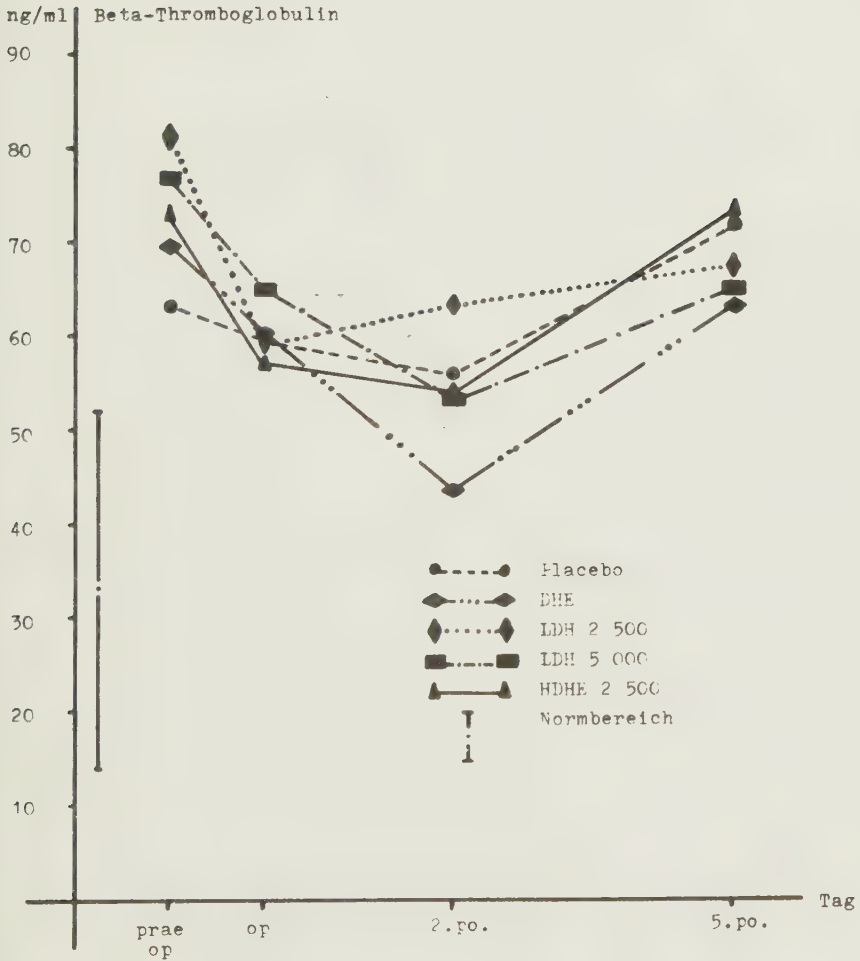


Abb. 20: Verlauf des Beta-Thromboglobulinspiegels unter perioperativer Thrombembolieprophylaxe. Gruppenverhalten der verschiedenen Prophylaxeregime.

		Placebo	DHE	Heparin 2500	Heparin 5000	HDHE 2500
Beta-Thrombo-	n	37	33	35	37	36
globulin	m	63.4	69.9	81.0	76.8	72.8
1-2 Tage vor	s	38.1	42.4	63.9	64.8	38.1
geplanter	min	26	22	15	17	20
Operation	max	200	220	260	280	178
Beta-Thrombo-	n	36	33	35	37	36
globulin	m	59.8	60.4	59.3	65.0	57.3
Operations-	s	39.6	52.2	42.0	47.7	29.7
tag vor	min	14	22	10	15	10
Op.-beginn	max	200	276	200	230	138
Beta-Thrombo-	n	37	33	34	36	34
globulin	m	56.1	43.6	63.2	53.5	54.8
2. postope-	s	41.9	28.5	51.7	43.4	37.6
rativer Tag	min	14	8	10	10	10
	max	177	130	176	210	200
Beta-Thrombo-	n	37	30	33	37	34
globulin	m	72.1	63.6	67.8	65.5	73.6
	s	58.0	55.8	40.3	54.1	44.7
5. postope-	min	20	8	12	10	19
rativer Tag	max	280	238	198	260	186

Tab. 16: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Beta-Thromboglobulin hinsichtlich des Gruppenverhaltens der verschiedenen Prophylaxeregime.

Bei Patienten mit bzw. ohne Thrombose findet man praeoperativ höhere Plasmaspiegel als am Operationstag vor Operationsbeginn.

Dies zeigte sich in allen Kollektiven.

In der Placebogruppe (Abb. 21, Tab. 17) sieht man bei Patienten, die im postoperativen Verlauf eine Thrombose entwickelt haben, bis zum fünften postoperativen Tag kontinuierlich steigende Plasmaspiegel für Beta-Thromboglobulin.

Bei Patienten ohne Thrombose zeigt sich ein paralleles Kurvenverhalten, jedoch mit einem Plasmaspiegel von geringerem Niveau.

Insgesamt finden sich die Beta-Thromboglobulinspiegel im oberen Bereich der Norm und darüber.

In der DHE-Prophylaxegruppe (Abb. 22, Tab. 17) sinken bei Patienten, die eine Thrombose entwickelt haben, die Beta-Thromboglobulinspiegel deutlich unter das Niveau der Placebogruppe und erreichen normale Werte.

Der Kurvenverlauf bei Patienten ohne Thrombose zeigt unter DHE gegenüber der Placebogruppe nur eine minimale Veränderung.

Das LDH 2 500 Prophylaxekollektiv (Abb. 23, Tab. 17) verläuft bei Patienten mit Thrombose bis zum zweiten postoperativen Tag mit der Placebogruppe parallel, um dann zu divergieren mit hohen Werten in der Placebo- und niedrigen in der LDH 2 500 Gruppe.

Das LDH 2 500 Regime weist bei Patienten ohne Thrombose im beobachteten Zeitraum gegenüber der Placebogruppe erhöhte Plasmawerte für Beta-Thromboglobulin auf.

Während die beiden Kurven der Patienten ohne Thromboseentwicklung (Abb. 24, Tab. 17) sehr ähnlich zueinander verlaufen - mit etwas höherem Niveau für die LDH 5 000 Gruppe - zeigt sich bei Patienten mit Thrombose im Vergleich zum Placebokollektiv eine deutliche Senkung der Plasmaspiegel in den oberen Normbereich am zweiten und fünften postoperativen Tag.

In der HDHE-Prophylaxegruppe (Abb. 25, Tab. 17) bestätigt sich die höhere Ausgangssituation der präoperativen Werte gegenüber dem Operationstag vor der Operation.

Bei diesem Prophylaxekollektiv zeigt sich die geringste Abweichung des Kurvenverlaufs von der Placebogruppe.

Die Werte liegen mit Ausnahme der Patienten ohne Thrombose am zweiten postoperativen Tag alle über dem Normbereich.

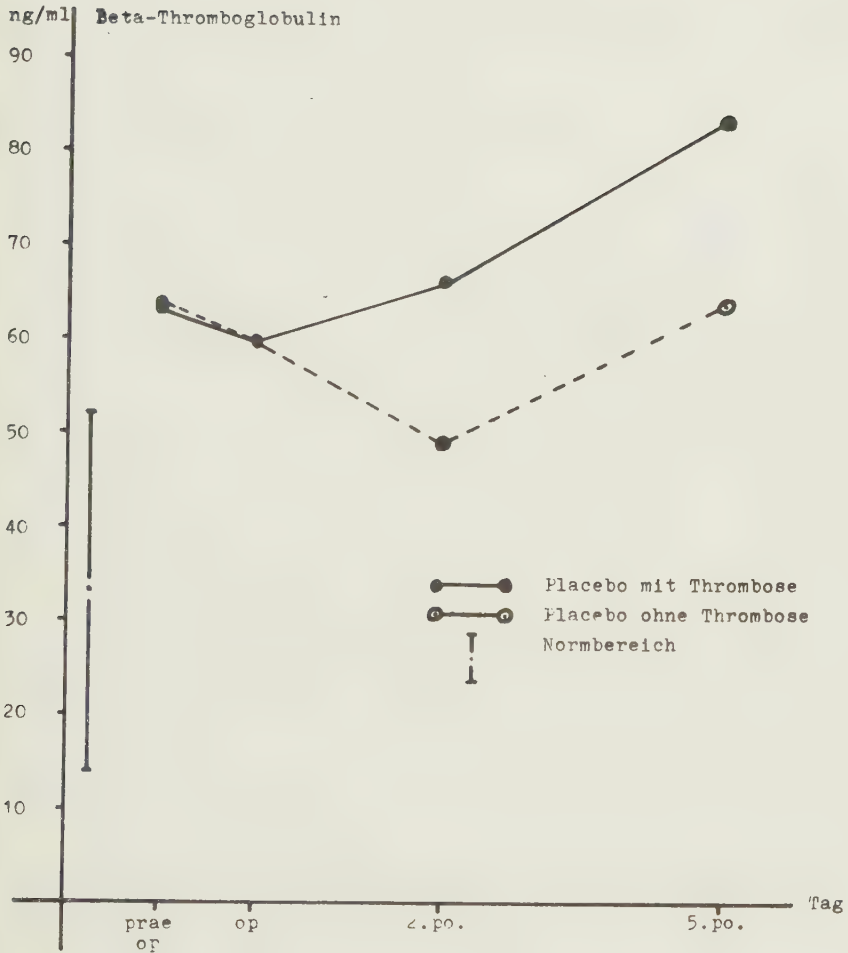


Abb. 21: Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegel bei Patienten, die im postoperativen Verlauf eine Thrombose entwickelt haben im Vergleich zu Patienten ohne Thrombose.

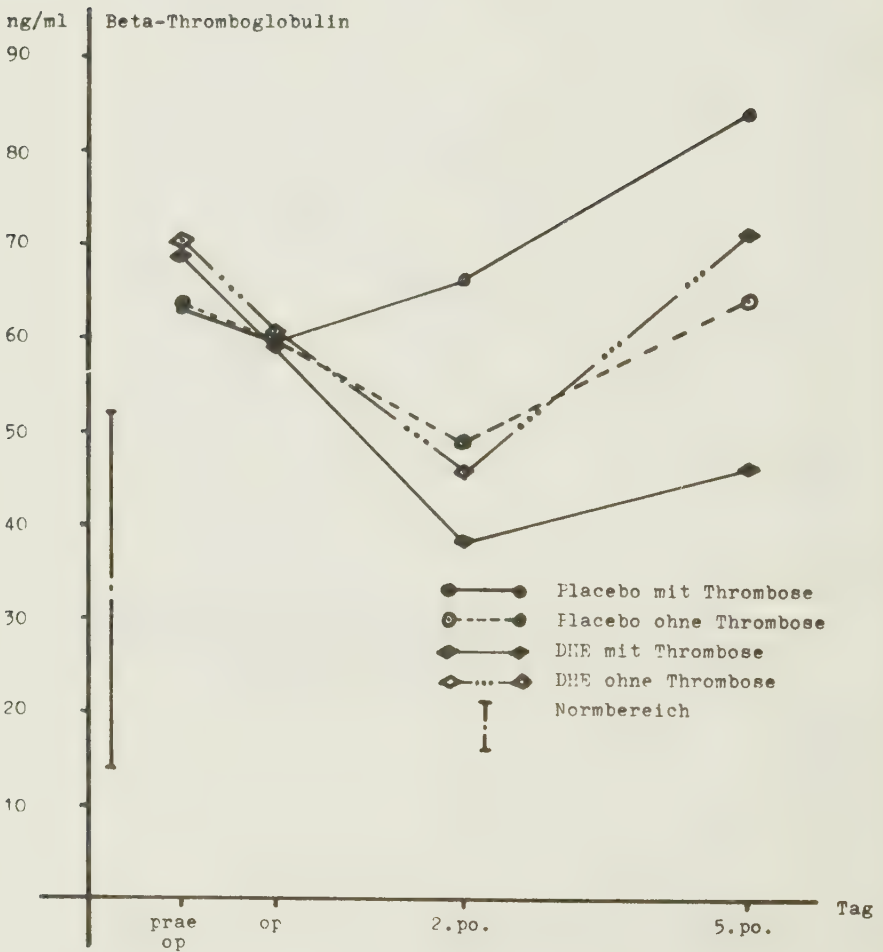


Abb. 22: Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Thrombose. Vergleich der Placebogruppe mit dem DHE Prophylaxeregime.

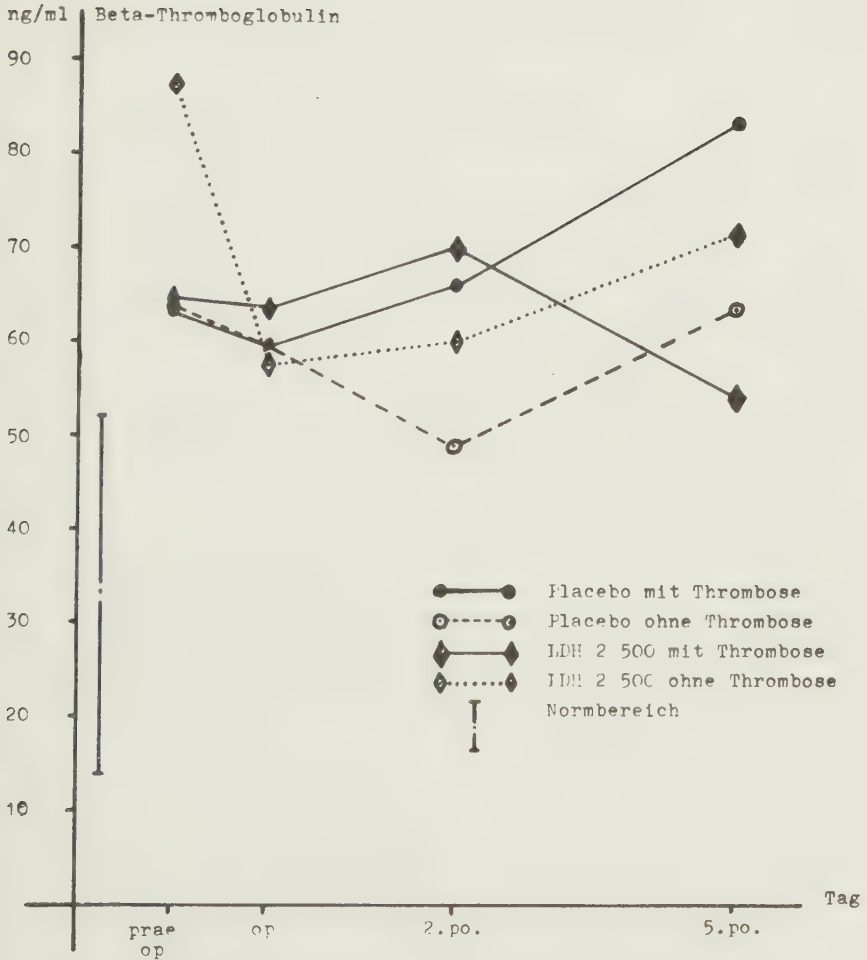


Abb. 23: Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Thrombose. Vergleich der Placebogruppe mit dem LDH 2 500 Prophylaxeregime.

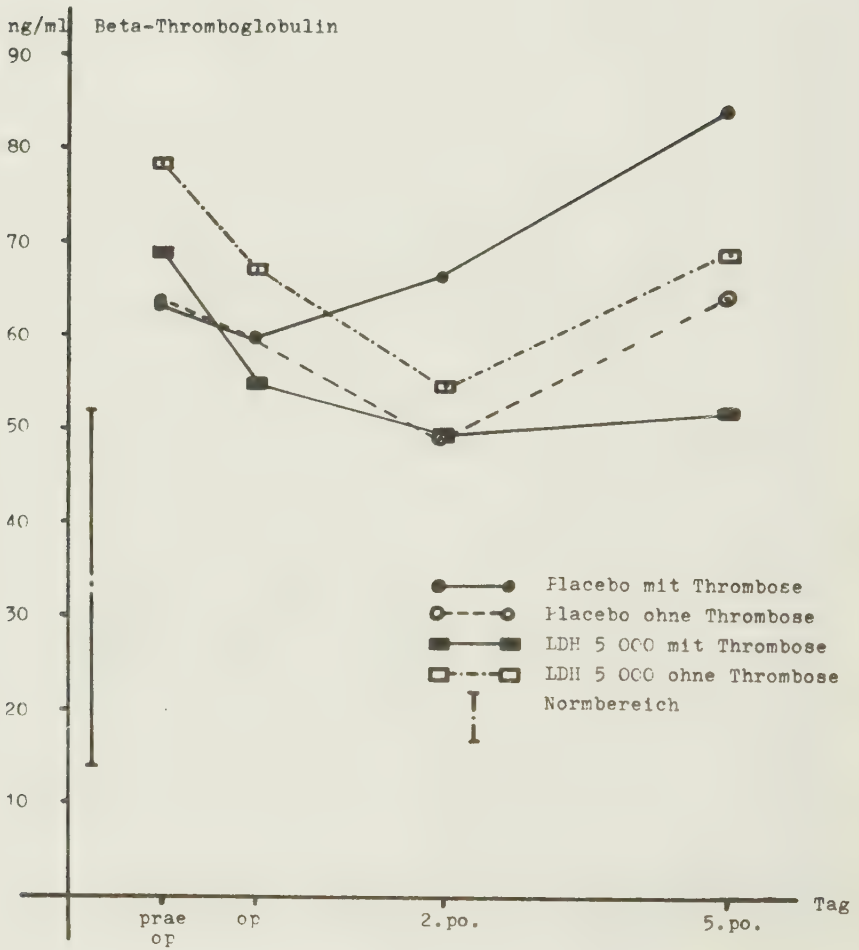


Abb. 24: Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Thrombose. Vergleich der Placebogruppe mit dem LDH 5 000 Prophylaxeregime.

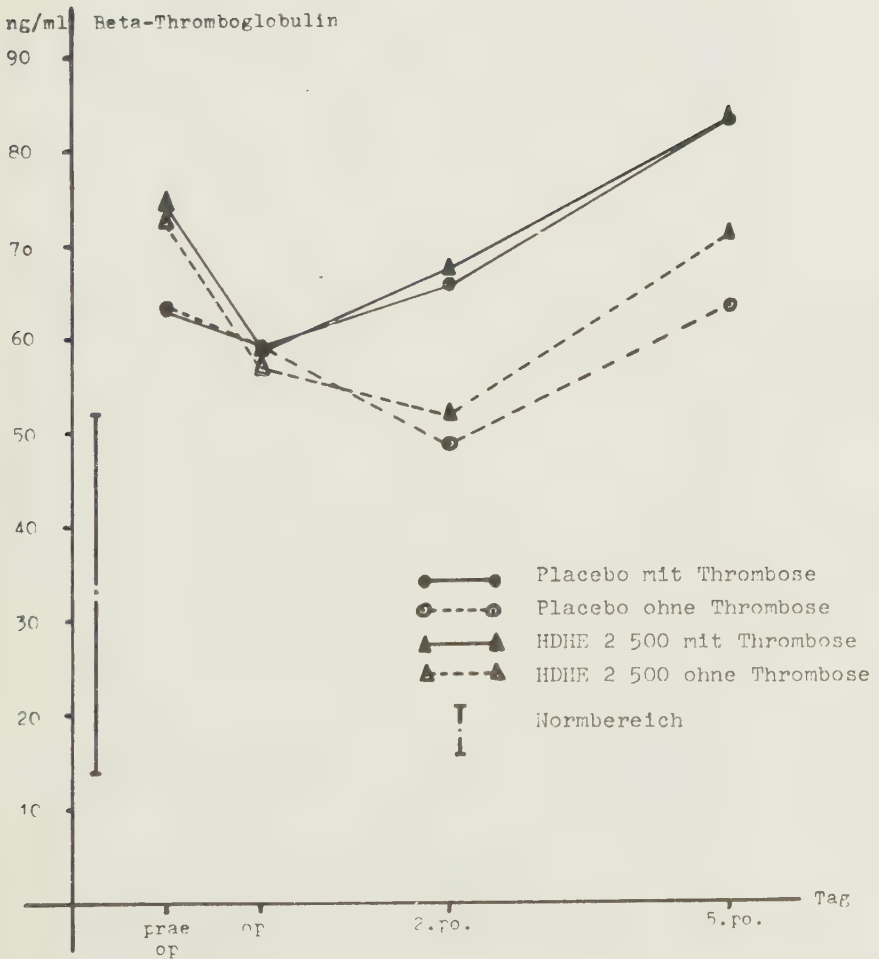


Abb. 25: Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Thrombose. Vergleich der Placebogruppe mit dem HDHE 2 500 Prophylaxeregime.

LABORDATEN

	mit Thrombose					ohne Thrombose				
	Placebo	DHE	Heparin 2500	Heparin 5000	IDHE 2500	Placebo	DHE	Heparin 2500	Heparin 5000	IDHE 2500
Betathrombo- globulin	n	15	10	7	6	22	23	25	30	30
	m	63.1	69.0	69.1	74.8	63.6	70.3	87.5	78.6	72.4
	s	39.2	61.6	47.5	53.6	38.3	32.6	67.2	68.8	35.5
1-2 Tage vor geplanter Operation	min	26	15	26	20	26	22	24	17	27
	max	160	220	192	178	200	156	260	280	158
Betathrombo- globulin	n	15	10	7	6	21	23	25	30	30
	m	59.9	59.2	55.3	59.0	59.7	60.9	57.6	67.3	57.0
	s	30.5	52.1	28.2	26.8	45.8	53.4	38.9	51.3	30.6
Operationstag vor Op.-Beginn	min	31	24	26	10	14	22	10	15	20
	max	152	200	186	82	200	276	200	230	138
Betathrombo- globulin	n	15	10	7	6	22	23	24	29	28
	m	66.1	38.3	49.0	67.3	49.3	45.9	60.3	54.6	52.1
	s	47.2	15.8	24.5	20.5	37.6	32.5	52.6	47.1	40.1
2. postope- rativer Tag	min	16	18	20	39	14	8	10	10	10
	max	177	72	176	90	172	130	166	210	200
Betathrombo- globulin	n	15	9	7	6	22	21	24	30	28
	m	83.7	46.0	54.8	83.8	64.1	71.1	72.6	68.7	71.4
	s	72.5	25.6	25.4	28.6	45.9	63.7	44.6	58.7	47.5
5. postope- rativer Tag	min	20	8	0	42	22	13	12	10	19
	max	280	96	108	125	192	238	198	260	186

Tab. 17: Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse für Beta-Thromboglobulin, unter Berücksichtigung der verschiedenen Prophylaxe-
gruppen bei Patienten mit und ohne Thrombose.

V DISKUSSION UND SCHLUSSBETRACHTUNG

Thrombosefrequenz und hämorrhagische Komplikationen

In Übereinstimmung mit mehreren Studien (2,22, 23,68,72,82,83,84,140,145,153) kann auch bei dieser Untersuchung festgestellt werden, daß unter Anwendung von subcutan appliziertem low-dose Heparin, DHE, und seiner Kombination die Thrombosefrequenz eindeutig und signifikant gesenkt werden kann. Hierbei ist bemerkenswert, daß die Kombination von Dihydroergotamin - einem staseantagonisierendem Pharmakon - und einer jetzt reduzierten Heparindosis von nur 2 500 IE den gleichen Effekt erzielt, wie die alleinige Applikation von 5 000 IE Heparin. Der Vorteil liegt darin, daß, wie hier weiter nachgewiesen werden konnte, das Blutungsrisiko, welches die Verwendung von 3 x 5 000 IE Heparin/Tag begleitet, ebenfalls signifikant reduziert werden kann, ohne das Thromboserisiko für den Patienten zu erhöhen. Diese Ergebnisse finden in kürzlich veröffentlichten Untersuchungen (79,80) ihre Übereinstimmung.

Verhalten gerinnungsphysiologischer Parameter bei perioperativer Thrombembolieprophylaxe, bezogen auf thrombosepositive und -negative Radiofibrinogentests (RFT)

APTT - TZ - Heparinspiegel - Fibrinogen

Betrachtet man das Gruppenverhalten der verschiedenen Prophylaxeregime, so zeigt sich, in Einklang mit anderen Autoren (18,25,53,58), daß im beobachteten Zeitraum die Werte für die APTT

im Normbereich liegen und nur vom HDHE-Kollektiv am ersten postoperativen Tag grenzwertig überschritten werden.

Innerhalb dieser Grenzen zeigt sich für alle Gruppen zunächst ein Anstieg der APTT einen Tag nach der Operation, was, da es homogen in allen Gruppen auftritt, eher der Operation denn der Medikation zuzuschreiben ist. Bis zum sechsten Tag erfolgt dann die Rückkehr zu den Ausgangswerten.

Im Splitting für RFT-positive resp. negative Patienten zeigt sich, daß in der Placebogruppe bei annähernd parallelem Verlauf eine Verkürzung der APTT-Werte bei Patienten mit Thrombose besteht. Dies ist zu erwarten, da die prokoagulatorische Tendenz in der postoperativen Phase, hervorgerufen durch die Ausschwemmung von Gewebsthromboplastin und dem Anstieg der Faktor VIII-Aktivität (134) vergrößert ist. Diese Veränderung ist optisch diskret und liegt zudem im Normbereich, so daß in der klinischen Praxis davon kein Gebrauch gemacht werden kann. McKenna (99) berichtete über eine erhöhte Thromboserate bei Patienten, die im postoperativen Verlauf geringere APTT-Werte als 28 sec aufwiesen. Da sich bei den Patienten hier aber postoperativ ansteigende Werte zeigten, konnte diese Aussage leider nicht nachvollzogen werden. Jedoch fiel auf, daß Patienten mit Thrombose im Placebo-, DHE- und im LDH 5 000 Kollektiv präoperativ Ausgangswerte von 29,1 sec und weniger aufwiesen. Klinisch hätte dies zu bedeuten, daß bei so stark verkürzten Werten - obwohl sie im Normbereich sind - thrombotische Ereignisse in Erwägung zu ziehen sind.

Betrachtet man die Auswirkung des LDH 2 500 Prophylaxekollektivs und der DHE-Gruppe auf Patienten ohne Thrombose, so zeigt sich eine Reduktion der Werte bei annähernd parallelem Verlauf, ohne daß dieser Effekt sich bei der Kombination HDHE 2 500 finden oder addieren würde.

Erstaunlich war die Feststellung, daß dort, wo die höchste Heparin-Dosis angewandt worden war, sich - im Vergleich zur Placebogruppe - bei Patienten ohne Thrombose keine Verlängerung ergab und bei Patienten mit Thrombose sich eine deutlich stärkere Verkürzung der Werte entwickelt hatte. Für letzteres jedoch findet sich bei Curewich (53) eine ähnliche Beobachtung.

Für das Gruppenverhalten hinsichtlich der Thrombinzeit zeigte sich für die verschiedenen Prophylaxegruppen, daß sich die Ausgangswerte übereinstimmend mit anderen Studien (18,134) im Bereich der Norm befinden und im beobachteten Zeitraum nur geringgradig diesen überschreiten. Jedoch konnte nicht, wie bei Schander ausgeführt (134), gezeigt werden, daß sich die postoperative Verkürzung der Werte unter Heparingaben signifikant verlängert. Der Kurvenverlauf zeigt, mit Ausnahme der LDH 5 000-Gruppe, wie bei der APTT eine Verlängerung der Werte. Im Einzelnen stellen sich die Gruppen wie folgt dar: Die Placebogruppe weist im Splitting für Patienten mit Thrombose gegenüber jenen ohne Thrombose bei parallelem Verlauf eine Verkürzung der Thrombinzeit auf. Damit zeigt sich das gleiche Verhalten wie in der APTT-Bestimmung.

In dem DHE-Kollektiv findet sich bei Patienten ohne Thrombose - wie bei der APTT - eine deutliche Reduzierung der TZ-Werte. Dies legt nahe, daß aus noch nicht geklärten Gründen unter DHE eine Verkürzung der Zeiten induziert wird. Dagegen läßt sich bei Patienten mit Thrombose der unterschiedliche Kurvenverlauf nicht näher auswerten. Ebenso ist die Thrombinzeit unter der Medikation des LDH 2 500 Prophylaxeregimes nicht interpretierbar.

Weitere Ähnlichkeit im Kurvenverlauf zwischen APTT und TZ weist die Präparatengruppe mit LDH 5 000 auf, wo eine deutliche Senkung der Werte bei Patienten mit Thrombose eintritt, und diese noch unter der vergleichbaren Placebogruppe liegen.

Auffällig ist auch hier - wie bei der APTT - daß bei Patienten, die keine Thrombose entwickelt haben, die TZ-Werte nicht verlängert sind.

In dem HDHE-Kollektiv zeigt sich als Ausdruck prokoagulatorischer Aktivität eine Verkürzung der Werte bei Patienten mit Thrombose, die stärker ausgeprägt ist als im Placebokollektiv.

Leider ist es in dieser Studie nicht gelungen, verwertbare Ergebnisse durch die Bestimmung der Plasmaheparinspiegel zu erzielen. Dies mag daran liegen, daß, obwohl chromogene Substrate verwendet worden sind, dieser Test nicht sensibel genug für die applizierten geringen Heparinmengen war, und daß dieser sich daher viel eher für die Überwachung der Heparintherapie zur Behandlung einer Thrombose eignet.

Jedoch konnten mit anderen Substraten kürzlich (18) selbst geringe Heparinmengen im Plasma nachgewiesen werden.

In Übereinstimmung mit der entsprechenden Literatur (25,58,87) finden sich auch in dieser Untersuchung weder Einflüsse der Medikation auf die Fibrinogenspiegel, noch werden durch die Entwicklung von Thrombosen die Fibrinogenspiegel signifikant verändert. Zunächst erfolgt in allen Präparategruppen ein postoperativer Abfall der Werte mit konsekutiv steigender Tendenz.

Antithrombin III - praeoperative Untersuchungen

Zur Klärung, ob bereits praeoperativ absehbar ist, inwiefern Patienten zu einer Thrombose disponiert sind, scheint die Bestimmung von AT III im Plasma von großer Bedeutung zu sein, da, wie diverse Untersuchungen herausstellen (7,39,47, 91,129), ein AT III-Mangel Hinweis auf eine Thromboseentstehung gibt. In dieser Studie konnten die eindrucksvollen Ergebnisse - mit starker Reduktion der AT III-Aktivität bei RFT-positiven Patienten - wie sie bei Sager (129) beschrieben sind, nicht nachgewiesen werden. Jedoch zeigte sich (im Gegensatz zu Patienten ohne Thrombose) bei Schwankungen im Normbereich anhand von 48 Patienten mit Thrombose eine Tendenz zu verkürzten AT III-Aktivitäten.

Untersuchung der Thrombozyten und Thrombozytenaggregation bei Patienten mit positivem und negativem RFT

Um festzustellen, welche Einflüsse thrombotische Prozesse einerseits und präventive Maßnahmen zur

Vermeidung von Thrombosen andererseits auf die Thrombozytenzahlen ausüben, läßt sich in Übereinstimmung mit anderen Autoren zeigen (87), daß Patienten mit Thrombose gegenüber jenen ohne Thrombose keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Der Verlauf im beobachteten Zeitraum ergibt zunächst eine initiale Senkung der Werte mit schließlich ansteigender Tendenz (58). Der Einfluß der Medikation im Sinne von Befürchtungen einer heparininduzierten Thrombozytenaggregation mit konsekutiver Thrombozytopenie (44,75) ließ sich in dieser Studie nicht bestätigen. Die Werte der verschiedenen Prophylaxegruppen unterscheiden sich in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (18) in ihrem Verlauf nicht signifikant.

Unter der Voraussetzung, daß Patienten, welche postoperativ eine Thrombose entwickeln, gleichzeitig eine erhöhte Thrombozytenaggregation aufweisen, ist der Thrombozytenaggregationstest (17) ein ausgezeichnetes Instrument, um im Vorfeld eines thrombotischen Ereignisses die Eskalation dieser Entwicklung medikamentös zu kupieren. Wie hier aber nachgewiesen werden kann, befindet sich die Mehrzahl der Patienten, welche im postoperativen Verlauf positive Radiofibrinogentests aufgezeigt haben, nicht in Kategorie III, d.h., bei einem Winkel α von 61° - 90° , was im Sinne einer Hyperaggregabilität zu werten wäre, sondern in Kategorie I (0° - 40°), also im Bereich völlig indifferenten Aggregationsverhaltens. In Übereinstimmung mit Wu (157) gibt es daher auch hier zwei Untergruppen von Patienten mit thrombotischen Abläufen: diejenigen, die keine aggrega-

tionsvariable Tendenz zeigen, und solche mit eindeutigen Zeichen einer Hyperaggregabilität.

Daneben findet man Patienten mit hoher Aggregationsneigung aber ohne Thromboseentwicklung.

Bei näherer Betrachtung zeigt sich auch, daß am zweiten postoperativen Tag ein Maximum der Patienten (mit und ohne Thrombose) nur geringe Aggregationsbereitschaft aufweist, da sich zu diesem Zeitpunkt die Werte für den Winkel Alpha im Normbereich bewegen.

Dieses Phänomen läßt sich wahrscheinlich mit der zeitlichen Koinzidenz des initialen Thrombocytenabfalls erklären, da mit zunehmendem Abstand vom Operationstag und aufsteigenden Thrombocytenzahlen die Aggregationsneigung wieder zunimmt.

Beta-Thromboglobulin

Mit der Entwicklung von Radioimmunoassays (15, 74, 95, 96) war eine Möglichkeit für die Überwachung von Patienten mit thrombotischen Ereignissen geschaffen und hinsichtlich der Erwartung eines neuen diagnostischen Hilfsmittels mit vielen Hoffnungen verknüpft worden. Für die vorliegende Studie läßt sich feststellen, daß in den unterschiedlichen Prophylaxekollektiven die Durchschnittswerte der Patienten im Gruppenverhalten mit Ausnahme des DME Wertes am zweiten postoperativen Tag über den angegebenen Normalwerten (62, 96, 123, 137) lagen. Da bekannt ist, daß mit zunehmendem Alter erhöhte Werte für Beta-Thromboglobulin auftreten (93), und unser Patient gut 40 Jahre und älter war, könnte diese Tatsache hierfür ursächlich gemacht werden.

Betrachtet man den Kurvenverlauf im beobachteten Zeitraum, so fällt ins Auge, daß die beiden Referenzwerte (praeop. und op., vor Operationsbeginn), für die man annehmen kann, daß sie etwa gleiche Plasmaspiegel liefern, eine sinkende Tendenz aufweisen. Diese Beobachtung fand sich erstmals bei Smith et.al. (137) die vermuteten, daß die praeoperativ hohen Werte am Tag vor der Operation möglicherweise auf Stress zurückzuführen seien. Die niederen Werte am Operationstag selbst sind, wenn man Stress postuliert, vielleicht so zu erklären, daß durch die Wirkung der Prämedikation die erhöhten Plasmaspiegel wieder rückläufig sind.

Die Werte am zweiten postoperativen Tag waren mit Ausnahme der LDH 2 500 Gruppe an einem Tiefpunkt angelangt, der besonders im DHE Prophylaxeregime stark ausgeprägt war. Möglicherweise kann die Ursache hierfür mit dem zeitlichen Übereinstimmen des Thrombocytenabfalls erklärt werden, ob darüber hinaus DHE noch eine weitere Senkung des Beta-Thromboglobulin-Plasmaspiegels verursacht, bleibt dahingestellt. Im weiteren zeitlichen Ablauf nähern sich die Plasmaspiegel wieder den Ausgangswerten, wobei diese bis zum 5. postoperativen Tag noch nicht in allen Kollektiven erreicht sind. Was die Prophylaxemedikation betrifft, so läßt sich zeigen, daß mit Ausnahme der erwähnten stärkeren Senkung bei DHE keine der Prophylaxeregime im Gruppenverhalten eine Beeinflussung der Beta-Thromboglobulinspiegel verursacht. Für Heparin stimmt diese Beobachtung mit jener von Dawes (32) überein. Geht man zur Betrachtung der Einzelgruppen über,

unter Berücksichtigung der Differenzen zwischen Patienten mit und ohne Thrombose unter dem Einfluß der verschiedenen Medikationstypen, so ergibt sich folgendes Bild:

Wie erwartet, sind die Durchschnittswerte in der Placebogruppe bei Patienten mit Thrombose gegenüber Patienten ohne Thrombose erhöht, was im Einklang mit mehreren Studien (24,33,94,96) steht und eine verstärkte Freisetzungsreaktion von Beta-Thromboglobulin bei Patienten mit thrombotischem Geschehen bestätigt.

In der DHE-Prophylaxegruppe liegen die Beta-Thromboglobulin-Plasmaspiegel unterhalb der Werte der Placebogruppe und sind bei Patienten mit Thrombose stärker gesenkt als bei Patienten ohne Thrombose. Dieses paradoxe Verhalten ist nur verständlich unter der Annahme eines inhibierenden Effektes unter Beeinflussung von DHE. Deshalb aber Patienten mit Thrombose in stärkerem Maße davon betroffen sind als Patienten ohne Thrombose, bleibt offen.

Der Kurvenverlauf in der LDH 2 500 Gruppe läßt sich nicht im Sinne einer eigenständigen Wirkung dieser Medikation auf den Beta-Thromboglobulinspiegel deuten. Die Beeinflussung der LDH 5 000 Gruppe auf Beta-Thromboglobulin unterscheidet sich bei Patienten ohne Thrombose kaum vom Placebokollektiv. Aber bei Patienten mit Thrombose zeigt sich eine Tendenz im Sinne der Reduktion der Beta-Thromboglobulinspiegel, wie sie Prowse (121) für hohe Heparindosen gefunden hat. Die Prophylaxemedikation mit der geringsten Thromboserate und der niedrigsten Blutungskomplikation zeigt im Hinblick auf die Beta-Thromboglo-

bulinausschüttung die geringste Abweichung von der Placebogruppe. Damit bleibt der eigentliche Wirkmechanismus der Prophylaxe hinsichtlich der Beta-Thromboglobulinbestimmung ungeklärt.

Die Hoffnung, daß Patienten mit Thrombose bereits praeoperativ erhöhte Werte gegenüber solchen ohne Thrombose aufweisen, hat sich, wie sämtliche Kurvenverläufe zeigen, nicht erfüllt. Somit ist mit dieser Bestimmung ein praeoperatives Screening nicht möglich.

Schlußbetrachtung

Ergebnisse und klinische Konsequenzen

- Die perioperative Thrombembolieprophylaxe zeigt unter dem low-dose Heparin 5 000 Regime und der fixen Kombination Heparin/DHE das günstigste Ergebnis hinsichtlich der Prävention postoperativer Thrombosen.
- Das begleitende Blutungsrisiko bei alleiniger Behandlung mit der LDH 5 000 Thromboseprophylaxe kann durch die Anwendung der Kombinationsbehandlung weiter reduziert werden. Daher empfiehlt es sich bei allen Patienten über 40 Jahren, sowie bei allen Risikopatienten, die sich einer chirurgischen Behandlung unterziehen und bei denen Blutungskomplikationen beachtet werden müssen, die Anwendung des HDHE 2 500 Prophylaxeregimes.
- Die Resultate der ermittelten Labordaten für die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen liefern folgendes Bild:

Die Werte für APTT - TZ und Fibrinogen befinden sich bei allen Prophylaxegruppen im beobachteten Zeitraum im Normbereich oder geringfügig darüber, so daß sich daher Veränderungen nur innerhalb dieser engen Grenzen nachweisen lassen.

- Klinisch-praktisch bedeutet das, daß sich die höheren hämorrhagischen Komplikationen in der LDH 5 000 Gruppe und die geringere Blutungsfrequenz in dem HDHE 2 500 Prophylaxekollektiv mit den Untersuchungen von APTT und TZ nicht erklären lassen und Hämorrhagien auftreten, obwohl die oben erwähnten Tests im Normbereich liegen.
- Die Wirkungsweise der niedrigen Heparindosen und die Kombinationsbehandlung läßt sich über die Ergebnisse dieser Laboruntersuchungen hinsichtlich der Senkung von Thrombosefrequenz und Blutungshäufigkeit nicht erklären. Da jedoch nachgewiesenermaßen diese beiden Punkte in der Kombination am geringsten ausgeprägt sind, ergibt sich hierfür eine sichere Handhabung der Medikation, ohne daß zusätzlich gerinnungsphysiologische Parameter bestimmt werden müßten.
- Interessant bleibt die Beobachtung, daß präoperativ kleinere Werte als 29 sec für die APTT in der Folge eine Tendenz zu postoperativen Thrombosen aufweisen und man daher in solchen Fällen thrombotische Ereignisse in Erwägung ziehen sollte.
- Die Untersuchungen über die Antithrombin III Aktivität zeigen bei Patienten mit Thrombose eine mäßige Tendenz zu verkürzten Werten im Vergleich zu Patienten ohne Thrombose. Da diese Unterschiede jedoch diskret sind, ist es - sofern nicht ein eindeutiger Mangel an AT III vorliegt - für den Arzt schwer zu entscheiden, welcher Patient zu einer Thrombose disponiert ist und welcher nicht.

- Die Thrombocytenzahlen bewegen sich innerhalb des Normbereiches und zeigen hinsichtlich der Prophylaxeregime keine signifikante Differenz, was die Bestimmung dieses Parameters erübrigt.
- Mit dem Thrombocytenaggregationstest kann demonstriert werden, daß eine Erhöhung der Thrombocytenaggregation nicht obligat für thrombotisches Geschehen ist und sich bei einem Großteil der Patienten mit positivem RFT keine gesteigerte Thrombocytenaggregation nachweisen läßt.
- Die ermittelten Werte für Beta-Thromboglobulin bewegen sich im Durchschnitt über dem Normbereich.
- Bei den Ausgangswerten findet man deutliche Differenzen der Plasmaspiegel, die einen Tag vor der Operation höher sind als am OP-Tag vor Operationsbeginn.
- Im Gruppenverhalten der einzelnen Prophylaxekollektive erzielt keine Medikation ein charakteristisches Wirkprofil.
- Im Splitting der Placebogruppe weisen Patienten mit Thrombose erhöhte Plasmaspiegel für Beta-Thromboglobulin auf.
- Die Einzelkomponenten DHE und LDH 5 000 zeigen bei Patienten mit Thrombose gegenüber RFT positiven Patienten im Placebokollektiv eine Senkung der Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegel, welche in der Kombination - die im übrigen die geringste Abweichung vom Placebokollektiv zeigt - nicht mehr nachweisbar ist. Der Wirkmechanismus der Prophylaxemedikation bleibt somit auch hinsichtlich dieser Untersuchung ungeklärt.

- Da bei Patienten mit postoperativer Thromboseentwicklung praeoperativ keine erhöhten Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegel im Vergleich zu RFT negativen Patienten vorliegen, ist aufgrund dieser Studie die routinemäßige und aufwendige Bestimmung von Beta-Thromboglobulin vor der Operation nicht sinnvoll.

VI ZUSAMMENFASSUNG

In einer prospektiven und randomisierten Doppel-blind-Studie wurden zwischen Februar 1980 und Januar 1981 222 Patienten der allgemeinen chirurgischen Abteilung im Klinikum Steglitz, Berlin, bei unterschiedlicher Thromboembolie-Prophylaxe mittels Radiofibrinogentests und Lungenszintigraphie hinsichtlich der postoperativen Thrombose- und Blutungsfrequenz untersucht. Um die dabei auftretenden gerinnungsphysiologischen Veränderungen und aggregationsvariablen Auswirkungen zu erfassen, wurden von diesen Patienten Bestimmungen folgender Blut- und Gerinnungsparameter durchgeführt:

Thrombinzeit - aktivierte partielle Thromboplastinzeit - Plasmaheparinspiegel - Fibrinogen - Antithrombin III Aktivität - Thrombocytenzahl - Thrombocytenaggregation - Beta-Thromboglobulin.

Die unterschiedlichen Medikationstypen sind nachstehend aufgeführt und wurden dreimal täglich subcutan appliziert.

Placebo - Dihydroergotamin 0,5 mg - low-dose Heparin 2 500 IE - low-dose Heparin 5 000 IE - Heparin 2 500 und Dihydroergotamin 0,5 mg.

Die Ergebnisse zeigen, daß die niedrigste Thrombosefrequenz in der Kombinationsgruppe auftritt und dem low-dose 5 000 Prophylaxekollektiv ebenbürtig ist, wobei durch die Dosisreduktion in der Kombination gleichzeitig die geringsten hämorrhagischen Komplikationen auftreten.

Die Einflüsse der Medikation auf die Gerinnungsparameter aktivierte partielle Thromboplastinzeit und Thrombinzeit sind gering und bewegen sich im Normbereich, so daß ihre Be-

stimmung überflüssig erscheint.

Mit dem Thrombocytenaggregationstest kann demonstriert werden, daß eine nachweisbare Erhöhung der Thrombocytenaggregation bei Patienten, die postoperativ eine Thrombose entwickeln, nicht obligat ist.

Bei Patienten mit postoperativer Thromboseentwicklung lassen sich praeoperativ keine erhöhten Beta-Thromboglobulinplasmaspiegel im Vergleich zu Patienten mit negativem Radiofibrinogentest aufzeigen, so daß diese Bestimmung als praeoperatives Screening hinsichtlich einer Thrombose-disposition nicht sinnvoll ist.

Diese Untersuchungen zeigen, daß durch die Beeinflussung von zwei der drei thrombogenetischen Eigenschaften, nämlich Hyperkoagulabilität und Hämostase, sich eine deutliche Senkung der Thromboserate, und unter Dosisreduktion von Heparin, bei geringfügigen hämorrhagischen Komplikationen, eine sichere Handhabung der Medikation erzielen läßt, ohne daß zusätzlich gerinnungsphysiologische Parameter bestimmt werden müßten.

SUMMARY

A prospective and randomised double-blind trial between February 1980 and January 1981 on the surgical ward of Klinikum Steglitz, Berlin, with 222 patients was undertaken. Different prophylaxis against thrombo-embolism were investigated with the intention to find out the post-operative frequency of thrombosis and bleeding. To record the appearing variations in coagulation physiology and the effect of aggregation of these patients the following determinations of blood and coagulation parameters had been carried out:

Thrombin Time - Activated Partial Thromboplastin Time - Levels of Heparin in Plasma - Fibrinogen - Antithrombin III - Platelet Count - Platelet Aggregation - Beta-Thromboglobulin.

The various medicamentation-types which were applicated three times a day are pointed out in the following:

Placebo - Dihydroergotamin 0,5 mg - low-dose Heparin 2 500 IU - low-dose Heparin 5 000 IU - Heparin 2 500 and Dihydroergotamin 0,5 mg.

The results indicate that the lowest frequency in thrombosis was shown in the combination group equivalent to the low-dose Heparin 5 000 prophylaxis-collective at which through the dose-reduction in the combination simultaneously the lowest bleeding complications were found.

Influence of medication on the coagulation parameter Activated Partial Thromboplastin Time and Thrombin Time are low and move in the standard range so that their determination appears superfluous.

By the platelet aggregation test it could be demonstrated that a traceable elevation of the platelet aggregation in patients showing postoperative thrombosis is not compulsory.

Patients with postoperative thrombotic events preoperatively elevated Beta-Thromboglobulin levels in plasma could not be indicated compared to patients with negative radiofibrinogen test so that this determination is not rich in meaning as a preoperative screening, concerning liability to thrombosis.

These investigations indicate through the influence of two out of three thrombogenic properties: hypercoagulability and haemostasis, where is a distinct sinking in the rate of thrombosis and by dose-reduction of heparin, by rare bleeding complications a safe management of medication could be achieved, without additional determination of coagulation parameters.

VII LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ABILDGAARD U: Heparin cofactor and antithrombin.
THROMBOS DIATHES HAEMORRH, Stuttgart 33 (1974)
38
- (2) ADOLF J; BUTTERMANN G; WEIDENBACH A; GMEINER F:
Optimierung der postoperativen Thrombosepro-
phylaxe in der Gynäkologie. GEBFRA, 38 (1978)
98 - 104
- (3) AKBAR H; NEVILLE CA: Further evidence for the role
of thrombin in the platelet release reaction
caused by various agents and nature of biphasic
platelet aggregation. BR J HAEMATOL, 38 (1978)
381 - 390
- (4) ALLEN NH: Surgical haemorrhage in patients given
subcutaneous heparin as prophylaxis against
thrombembolism. BR MED J, 20 (1978) 1326
- (5) ANDERSSON LO; BARROWCLIFFE TW; HOLMER E; JOHNSON EA;
SIMS GEC: THROMB RES 9 (1976) 575 - 583
- (6) ANDERSSON LO; ENGMAN L; HENNINGSSON E: J IMMUNOL
METHODS 14 (1977) 271 - 281
- (7) ARKO FR; JEWELL CT; DAINER P; MACLEOD WA: Primary
mesenteric vein thrombosis associated with
antithrombin III deficiency. JAMA, 242 (1979)
2324 - 2325
- (8) ASHFORD TP; FREIMAN DC: Platelet aggregation at
sites of minimal endothelial injury. AM J PATHOL
53 (1968) 599
- (9) BAMBERG E; BAUER O; HERRMANN W; KROEMER H; LIPPMANN
M; MÜLLER C; SEGGMANN H; BREDDIN K: Primärer
Formwandel der Thrombocyten in vitro. BLUT 37
(1978) 327 - 339
- (10) BAUER G: Nine years' experience with heparin in
acute venous thrombosis. ANGIOLOGY, 1 (1950) 161

- (11) BAUER G: Clinical experiences of a surgeon in the use of heparin. AM J CARDIOL, 14 (1964) 29 - 35
- (12) BAUMGARTNER HR: The subendothelial surface and thrombosis. SCHATTAUER STUTTGART, 59 (1974) 91 - 105
- (13) BIGGS R; DENSON KWE; AKMAN N; BORRETT R; HADDEN M: Antithrombin III, antifactor X_a and heparin. BR J HAEMATOL 19 (1970) 283 - 305
- (14) BOLTON AE; COOKE ED; LEKHIWANI CP; BOWCOCK SA: Urinary B-thromboglobulin levels as a diagnostic marker for post-operative deep vein thrombosis. THROMB RIS, 19 (1980) 249 - 255
- (15) BOLTON AE; LUDLAM CA; MOORE S; PEPPER DS; CASH JD: Three approaches to the radioimmunoassay of human B-thromboglobulin. BR J HAEMATOL, 33 (1976) 233 - 238
- (16) BOUGHTON BJ; ALLINGTON MJ; KING A: Platelet and plasma B thromboglobulin in myeloproliferative syndroms and secondary thrombocytosis. BR J HAEMATOL, 40 (1978) 125 - 132
- (17) BREDDIN K; GRUN H; KRZYWANEK HJ; SCHREMMER WP: Zur Messung der spontanen Thrombocytenaggregation Plättchenaggregationstest III. Methodik. KLIN WCHR, 53 (1975) 81 - 89
- (18) BRIEL RC: Gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei perioperativer Thromboembolieprophylaxe mit low-dose Heparin und Heparin/Dihydroergotamin in der Gynäkologie. HABIL, Tuebingen 1981
- (19) BROWSE NL: The ¹²⁵I fibrinogen uptake test. ARCH SURG, 104 (1972) 160 - 163
- (20) BROZOVIC M; STIRLING Y; KLENERMAN L; LOWE L: Subcutaneous heparin and postoperative thromboembolism. LANCET, II (1974) 99 - 100

- (21) BURROWS AW; CHAVIN SI; HOCKADAY TDR: Plasma thromboglobulin concentrations in diabetes mellitus. LANCET, I (1978) 235 - 237
- (22) BUTTERMANN G; THEISINGER W; OECHSLER H; HOER G: Untersuchungen über die postoperative Thromboembolieprophylaxe nach einem neuen Behandlungsprinzip. DTSCH MED WCHR, 100 (1975) 2065 - 2069
- (23) BUTTERMANN G; THEISINGER W; WEIDENBACH A; HARTUNG R; WELZEL D; PABST HW: Quantitative Bewertung der postoperativen Thromboembolieprophylaxe. Vergleichende Untersuchungen über Thrombose und Emboliehäufigkeiten, MED KLIN, 72 (1977) 1624 - 1638
- (24) CELLA G; ZAHAVI J; DE HAAS HA; KAKKER VV: Beta-thromboglobulin, platelet production time and platelet function in vascular disease. BR J HAEMATOL, 43 (1979) 127 - 136
- (25) CHUNG AF; PHILLIPS LL; LEVINE G: Coagulation studies of patients taking low-dose heparin during and after major gynecologic surgery. AM J OBSTET GYNECOL, 135 (1979) 1025 - 1029
- (26) COLLEN D; SCHETZ J; DE COCK E; VERSTRAETE EH & M: Metabolism of antithrombin III (heparin cofactor in man: effects of venous thrombosis and of heparin administration. EUROPEAN J CLIN INVEST, 7 (1977) 27 - 35
- (27) COLLEN D; SMERARO N; TELESFORO P; VERSTRAETE M: Inhibition of plasmin by antithrombin-heparin complex. BR J HAEMATOL, 30 (1977) 101 - 110
- (28) COLMAN RW; OXLEY L; GIANNUSA P: Statistical comparison of the automated activated partial thromboplastin time and the clotting time in the regulation of heparin therapy. AM J CLIN PATHOL, 53 (1970) 904 - 907

- (29) COUNCIL ON THROMBOSIS OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION: Prevention of venous thromboembolism in surgical patients by low-dose heparin. CIRCULATION, 55 (1977) 423A - 426A
- (30) DAMUS PS; HICKS M; ROSENBERG RD: Anticoagulant action of heparin. NATURE London, 246 (1973) 355
- (31) DAVEY MG; LUESCHER EF: Release reactions of human platelets induced by thrombin and other agents. BIOCHIM BIOPHYS ACTA, 165 (1968) 490 - 506
- (32) DAWES J; SMITH RC; PEPPER DS: The release, distribution and clearance of human β -thromboglobulin and platelet factor. 4 THROMB RES, 12 (1978) 851 - 861
- (33) DENHAM MJ; FISHER M; JAMES G; HASSAN M: Beta-thromboglobulin and heparin-neutralising activity test in clinical conditions. LANCET, I 28 (1977) 1153
- (34) DEPPERMAN D; ANDRASSY K; SEELIG H; RITZ E; POST D: Beta-thromboglobulin is elevated in renal failure without thrombosis. THROMB RES, 17 (1980) 63 - 69
- (35) DEUTSCH: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Bd. XXVII
- (36) DEYKIN D: The role of the liver in serum induced hypercoagulability. J CLIN INVEST, 45 (1966) 256
- (37) DEXTER L; FOLCH-PI W: Venous thrombosis, an account of the first documented case. JAMA, 228 (1974) 195
- (38) DZOGA K; STOLTZNER G; WISSLER RW: The production of a highly specific antiserum to human platelets. LAB INVEST, 27 (1972) 351 - 356
- (39) EGBRING R; MENCHE B; JACOBY S; et. al: Vergleichende Antithrombin III-Bestimmung bei Patienten mit akuten Leukämien, Septikämien, chronischen Lebererkrankungen, Malignomen und Thrombosen und/oder

noch:

- (39) Lungenembolien sowie vor und nach Antithrombin III-Konzentratgabe. FIBRINOLYSE, THROMBOSE, HÄMOSTASE, SCHATTAUER STUTTGART, (1980) 550
- (40) EINARSSON R; ANDERSSON LO: Binding of heparin to human antithrombin III studied by measurements of tryptophan fluorescence. BIOCHIM BIOPHYS ACTA, Amsterdam, 490 (1977) 104
- (41) ENKE A: Pathophysiologie der Thrombose. LANGENBECKS ARCH CHIR, 345 (1977) 323-329
- (42) ESTES JW; POULIN PF: Pharmacokinetics of heparin: distribution and elimination. THROMB DIATH HAEMORRH, 33 (1975) 26
- (43) FREEMAN L: The structure of heparin and some aspects of its biologic activity. AM J CARDIOL, 14 (1964) 3-7
- (44) GALLE PC; MUSS HB; MCGRATH EM; STUART JJ; HOMESLEY HD: Thrombocytopenia in two patients treated with low-dose heparin. OBSTET GYNECOL, 52 (1978) 9s-11s
- (45) GALLUS AS; HIRSH J; TUTTLE RJ; et.al.: Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. N ENGL J MED, 298 (1978) 545-551
- (46) GITEL SN: In: Brandshaw R.A. and Wessler S, ed. Heparin: Structure, function and clinical implications. (Advances in experimental medicine and biology, vol. 52 (1975) 243-247), PLENUM PRESS, NEW YORK & LONDON
- (47) GITEL SN; SALVATI EA; WESSLER S; ROBINSON HJ JR; WORTH MH JR: The effect of total hip replacement and general surgery on antithrombin III in relation to venous thrombosis. J BONE JOINT SURG (AM), 61A (1979) 653-656

- (48) GOODMAN TL; TODD HE; GOLDSMITH EI: Laboratory observations and clinical implications of monitoring the effect of heparin by bioassay. SURG. GYN&COL. OBSTET., 142 (1976) 673
- (49) GORDON-SMITH IC; GRUNDY DJ; LEQUESNE LP; et.al.: Controled trial of two regimens of subcutaneous heparin in prevention of deep vein thrombosis. LANCET, I (1972) 1133-1135
- (50) GORASINI J; KRUSE-BLINKENBERG HO: Heparin and it's clinical use. SCAND J HAEMATOL, 34 (1979) 52-60
- (51) GRIFFITH GC; SILVERGLADE A: Symposium on heparin introduction. AM J CARDIOL, 14 (1964) 1-2
- (52) GUREWICH V: Pathogenesis of thromboembolism. In Fabst H.W. and Maurer G.: Postoperative Thromboembolieprophylaxe. SCHATTAUER, Stuttgart 1977
- (53) GURWITH M; HILL R; SHAWHAGENBYLL ET; MULLIKOFF M; HUME R: Haemostatic effects of uniform, low-dose subcutaneous heparin in surgical patients. ARCH INTERN MED, 139 (1979) 41 - 44
- (54) HARTER R; SPALKAUER R: Chinuride per glucea Hela- und Beckenvenenthrombose. DDAE, 11 (1976) 545-550
- (55) HAMPTON MEI; LUCAS HE; FARRIS PC; POWERS DU; MCCALL IM; JACKSON PC; STADDON CE; POWELL HL: Failure of low-dose heparin to prevent deep-vein thrombosis after hip-replacement arthroplasty. LANCET, II (1974) 795
- (56) HARKER LA: In vivo evaluation of antithrombotic therapy in man. In: Platelets, thrombosis and inhibitors. SCHATTAUER, Stuttgart (1974) 491-495
- (57) HARKER LA: Platelet and fibrinogen kinetic evaluation of thrombogenesis. SCAND J HAEMATOL, 34 (1979) 31-51

- (58) HEDLUND PO; BLOMBAECK M: The effect of prophylaxis with low-dose heparin on blood coagulation parameters. THROMB HAEMOSTAS, 41 (1979) 337-345
- (59) HEINE D; LASCH HG: Haemostaseologie. In: Innere Medizin und Chirurgie. THIEME, Stuttgart 1979
- (60) HIGHSMITH RF; ROSENBERG RD: The inhibition of human plasmin by human antithrombin-heparin cofactor. J BIOL CHEM, 249 (1974) 4335
- (61) HOPWOOD J; HOEDEK M; LINKER A; LINDAHL U: Anticoagulant activity of heparin isolation of antithrombin-binding sites. FEBS LETTERS, 69 (1976) 51-54
- (62) HOVIG T: Release of platelet aggregation substance (Adenosine Diphosphate) from rabbit blood platelets induced by saline "extract" of tendons. THROMB DIATHES HAEMORRH, 9 (1963) 264
- (63) JICK H; SLONE D; BORDA IT; SHAPIRO S: Efficacy and toxicity of heparin in relation to age and sex. N ENGL J MED, 279 (1968) 284-286
- (64) JORPES JE: On the dosage of the anticoagulants heparin and dicumarol, in the treatment of thrombosis. ACTA CHIR SCAND, 149, 1 (1950) 476-477
- (65) JUILLET Y; AIACH M; FIESSINGER JN; LECLERC M; HOUSSET E: Antithrombine III et thromboses veineuses. SEM HOP, 54 (1978) 1126
- (66) KABOTH W; BEGEMANN H: Blut. In Physiologie des Menschen. (Hersg. Gauer, Kramer, Jung), Bd. 5 München, Berlin, Wien. URBAN UND SCHWARZENBERG 1971
- (67) KAKKER VV: The diagnosis of deep vein thrombosis using the ¹²⁵I fibrinogen test. ARCH SURG, 104 (1972) 152-159
- (68) KAKKER VV; BENTLEY PG; LAWRENCE D; HAAS DE HA; WARD VP: Die Prophylaxe der postoperativen venösen Thrombembolie. MMW 121 (1979) Nr 36 1152-1154

- (69) KAKKER VV; CORRIGAN TP; FOSSARD DP: Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. LANCET, I (1975) 45-51
- (70) KAKKER VV; FIELD ES; NICOLAIDES AN; et.al.: Low doses of heparin in the prevention of deep vein thrombosis. LANCET II (1971) 669-671
- (71) KAKKER VV; SPINDLER J; FLUTE PT; CORRIGAN T; FOSSARD DP; CRELLIN RQ: Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis after major surgery. LANCET, II (1972) 101-106
- (72) KAKKER VV; STATMATAKIS JD; BENTLEY PG; LAWRENCE D; DE HAAS HA; WARD VP: Prophylaxis for postoperative deep-vein thrombosis. JAMA, 241 (1) (1979) 39-42
- (73) KAPLAN KL: Proteine secreted by platelets: Significance in detecting thrombosis. ADV EXP MED BIOL, 102 (1978) 105-119
- (74) KAPLAN KL; NOSSEL HL; DRILLINGS M; LESZNIK G: Radioimmunoassay of platelet factor 4 and β -thromboglobulin: Development and application to studies of platelet release in relation to fibrinopeptide a generation. BR J HAEMATOL, 39 (1978) 129
- (75) KAPSCH DN; ADELSTEIN EH; RHODES GR; SILVER D: Heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis and hemorrhage. SURGERY, 86 (1979) 148-155
- (76) KISS J: In: Kakker VV; Thomas DP, ed. Heparin: chemistry and clinical usage, ACADEMIC PRESS, London (1976) 3-20
- (77) KOPPENHAGEN K: Scintigraphy in the study of the physiological and pathological circulation of the lungs. JOURNEE MEDICINE NUCLEAIRE, 26.5.1973 Institut National des Radioelements, Bruxelles
- (78) KOPPENHAGEN K; et.al.: Dihydroergotaminwirkung auf die Lungenperfusion im Akzelerationsstreß; DTSCH MED WSCHR, 104 (1979) 1208

- (79) KOPPENHAGEN K; HAERING R: Thrombembolieprophylaxe mit vermindertem Blutungsrisiko. MED WELT, 32 (1981) 1022
- (80) KOPPENHAGEN K; HAERING R: Vergleichende Untersuchungen zwischen Heparin-Dihydergot 2 500 und low-dose Heparin. KLINIKARZT, 10 (1981) 782-786
- (81) KOPPENHAGEN K; NIEDING VON G; KRAEKELER K; WENIG G; LOELLGEN W: Effect of acceleration on distribution of lung perfusion and on respiratory gas exchange. PFLUEGERS ARCH, 342 (1973) 159-176
- (82) KOPPENHAGEN K; WIECHMANN A; ZÜHLKE HV; WENIG HG; HAERING R: Leistungsfähigkeit und Risiko der Thrombembolieprophylaxe in der Chirurgie. THERAPIEWOCHEN, 29 (1979) 5920-5926
- (83) KOPPENHAGEN K; WIECHMANN A; FREY E; WENIG HG; LATKA H; ZÜHLKE HV; TANK E; HARDIEK J; ERNST H; HAERING R: Klinisch Experimentelle Ergebnisse mit Heparin-Dihydroergotamin. DTSCH MED WSCHR 102 (1977) 1374-1378
- (84) KUNZ S: Prophylaxe der postoperativen Thrombembolie Erfahrungen mit Heparin-Dihydergot in der Gynäkologie. In Pabst H.W. und Maurer G.: Postoperative Thrombembolie-Prophylaxe. Schattauer. Stuttgart 1977
- (85) KURACHI K; FUJIKAWA K; SCHMER G; DAVIE EW: Inhibition of bovine factor IX_a and factor X_a by antithrombin III. BIOCHEMISTRY, 15 (1976) 373
- (86) LAHIRI B; BAGDASARIAN A; MITCHELL B; TALAMO RC; COLMAN RW; ROSENBERG RD: Antithrombin-heparin cofactor: An inhibitor of plasma kallikrein. ARCH BIOCHEM, (1976) 737

- (87) LAHNBORG G; BERGSTROEM K: Clinical and haemostatic parameters related to thrombembolism and low-dose heparin prophylaxis in major surgery. ACTA CHIR SCAND, 141 (1975) 590-595
- (88) LANE DA; MCGREGOR IR; MICHALSKI R; KAKKER VV: Anticoagulant activities in four unfractionated and fractionated heparins. THROMB RES, 12 (1978) 257-271
- (89) LANE DA; MCGREGOR IR; VANROSS M; CELLA G; KAKKER VV: Molecular weight dependence of the anticoagulant properties of heparin intravenous and subcutaneous administration of fractionated heparins to man. THROMB RES, 16 (1979) 651-662
- (90) LANGE L; ECHT M: Vergleichende Untersuchungen über venotonisierende Pharmaka. FDM, 90 (31) (1972) 1161-1169
- (91) LECHNER K; THALER E; NIESSNER: Angeborener und erworbener Antithrombin III (AT III) Mangel, ein prädisponierender Faktor zu lokalisierter und generalisierter intravaskulärer Gerinnung. FIBRINOLYSE, THROMBOSE, HÄMOSTASE; SCHATTAUER, Stuttgart, (1980) 124
- (92) LI EHH; FENTON JW; FEINMAN RD: The role of heparin in the thrombin-antithrombin III reaction. ARCH BIOCHEM, 175 (1976) 153
- (93) LUDLAM CA: Evidence for the platelet specificity of β -thromboglobulin and studies on its plasma concentration in healthy individuals. BR J HAEMATOL, 41 (1979) 271-278
- (94) LUDLAM CA; BOLTON AB; MOORE S; CASH JD: New rapid method for diagnosis of deep venous thrombosis. LANCET, II (1975) 259-260
- (95) LUDLAM CA; CASH JD: Studies on the liberation of β -thromboglobulin from human platelets in vitro. BR J HAEMATOL, 33 (1976) 239-247

- (96) LUDLAM CA; MOORE S; BOLTON AE; PEPPER DS; CASH JD:
The release of a human platelet specific prote-
in measured by a radioimmunoassay. THROMB RES,
6 (1975) 543-548
- (97) LUDLAM CA; O'BRIAN JR; BOLTON AE; ETHERINGTON M:
A comparison between the plasma concentration
of immunologically assayed platelet factor 4
and β -thromboglobulin and the heparin thrombin
clotting time. THROMB RES, 15 (1979) 523-530
- (98) MARCIANAK E; GOCKERMAN JP: Heparin-induced decrease
in circulating antithrombin-III. LANCET, II
(1977) 581-584
- (99) MCKENNA R; BACHMANN F; MIRO-QUESADA M: Thrombo-
embolism in patients with abnormally short ac-
tivated partial thromboplastin time. THROMB.
HAEMOSTAS, 38 (1977) 893-899
- (100) MEIER J; SCHREIER E: Human plasma levels of some
antimigraine drugs. HEADACHE, 16 (1976) 96-104
- (101) HELLANDER S; NORDENFELDT I: Comparative effects of
dihydroergotamin and noradrenaline on resistance,
exchange and capacitance functions in the peri-
pheral circulation. CLIN SCI, 39 (1970) 183-201
- (102) MOMBELLI C; SCHAEIDLIN J; BECK EA: Pharmakokinetik
von Heparin nach einmaliger intravenöser oder
subcutaner Injektion. SCHWEIZ MED WSCHR, 107
(1977) 810-815
- (103) MONCADA S; HIGGS EA; VANE JR: Human arterial and
venous tissues generate prostacyclin (prosta-
glandin X), a potent inhibitor of platelet
aggregation. LANCET, I (1977) 18-20
- (104) MOORE S; PEPPER DS; CASH JD: The isolation and
characterisation of platelet-specific β -globu-
lin (β -thromboglobulin) and the detection of
anti-urokinase and antiplasmin released from
thrombinaggregated washed human platelets.
BIOCHIM BIOPHYS ACTA, 379 (1975) 360-369

- (105) MORGAN WJ; BEGG GS; CHESTERMAN CJ; PEPPER DS:
Partial amino acid sequence of human β throm-
boglobulin: Structural relationship with pla-
telet factor 4. THROMB RES, 12 (1973) 171-175
- (106) MUEHE E; BÜRCHARDT KH; KOLB W; STROBEL G: Eine
neue Methode zur Prophylaxe postoperativer Ve-
nenthrombosen. DER KLINIKER, 4 (1975) 88-92
- (107) MULTICENTER TRIAL: The prevention of fatal post-
operativ pulmonary embolism by low doses of
heparin. LANCET, II (1975) 45-51
- (108) MURRAY G: Anticoagulants in venous thrombosis and
the prevention of pulmonary embolism. SURG
GYNAECOL OBSTET, 94 (1947) 665
- (109) MUSTARD JF: Thrombosis - manifestation of the
response of blood to injury. In: Present status
of thrombosis (eds) R. Losito SCHATTAUER, Stutt-
gart, (1973) 199-200
- (110) MUSTARD JF; KINGLOUGH-RATHBONE RL; PACKHAM HA:
Recent status of research in pathogenesis of
thrombosis. In Thrombosis: Pathogenesis and
clinical trials. SCHATTAUER, Stuttgart, 59
(1974) 157-188
- (111) NACHMAN RL: Immunologic studies of platelet protein
BLOOD, 25 (1965) 703-711
- (112) NETZER CC: Die Thrombo-Embolie. Grundlagen, Mög-
lichkeiten und Erfolgsaussichten einer geziel-
ten Prophylaxe. MÜNCH MED WCHR, 117 (1975)
1397-1404
- (113) NICOLAIDES AN; DUPONT PA; DESAI S; LEWIS JD;
DOUGLAS JN; DODSWORTH H; FOURIDES G; LUCK RJ:
Small doses of subcutaneous sodiumheparin in
preventing deep venous thrombosis after major
surgery. LANCET, II (1972) 890-893

- (114) NIEWIAROWSKI S; STUART RK; THOMAS DP: Activation of intravascular coagulation by collagen. PROC SOC EXP BIOL MED, 123 (1966) 196
- (115) NYMAN D; THURNHERR N; DUCKERT F: Heparin dosage in extracorporeal circulation and its neutralization. THROMB DIATH HAEMORRH, 33 (1975) 102
- (116) O'BRIEN; ETHERINGTON MD; SHUTTLEWORTH R: β -thromboglobulin and heparin-neutralising activity test in clinical conditions. LANCET, I 23 (1977) 1153-1154
- (117) OSTEPRUD B; MILLER-ANDERSSON M; ABILDGAARD; PRYDZ H: The effect of antithrombin III on the activity of the coagulation factors VII, IX and X. THROMB DIATHES HAEMOSTAS, Stuttgart 35 (1976) 295
- (118) PACKHAM MA; MUSTARD JF: Clinical pharmacology of platelets. BLOOD, 50 (1977) 555-573
- (119) PATERSON JC: The pathology of venous thrombi, in Sherry S., Brinkhous K.M. et.al.(eds): Thrombosis, Washington National Academy of Sciences (1969) 321-331
- (120) PRESTON FE; WARD JD; MARCOLA BH; PORTER JD; TIMPERLEY WR; O'MALLEY BC: Elevated β -thromboglobulin levels and circulating platelet aggregates in diabetic microrangiopathy. LANCET, I (1978) 238-239
- (121) PROMSE CV; VIGANO S; BORSEY DO; DAVIES J: The release of beta-thromboglobulin from platelets during the clotting of whole blood. THROMB RES, 17 (1980) 433-442
- (122) RASI V: β -thromboglobulin in plasma: False high values caused by platelet enrichment of the top layer of plasma during centrifugation. THROMB RES, 15 (1979) 543-552

- (123) REDMAN CWG; ALLINGTON MJ; BOLTON FG; STIRRAT GM:
Plasma- β -thromboglobulin in pre-eclampsia.
LANCET, II (1977) 248
- (124) RIECKERT H; PAUSCHINGER P: Die Beeinflussung des
peripheren Venentonus durch Dihydroergot.
AERZTL FORSCH, 21 (1967) 99-101
- (125) ROSENBERG RD: The effect of heparin on factor XI_a
and plasmin. THROMB DIATHES HAEMORRH, Stuttgart,
33 (1974) 51
- (126) ROSENBERG RD; DAMUS PS: The purification and me-
chanism of action of human antithrombin-heparin
cofactor. J BIOL CHEM, 248 (1973) 6490
- (127) ROSENBERG JS; MCKENNA PU; ROSENBERG RD: Inhibition
of human factor IX_a by human antithrombin.
J BIOL CHEM, 250 (1975) 8883-8888
- (128) SAFFLE JR; RUSSO J JR; DUKES GE JR; WARDEN GD:
The effect of low-dose heparin therapy on serum
platelet and transaminase levels. J SURG RES,
28 (1980) 297-305
- (129) SAGAN S; HAIEM D; STAMATAKIS JD; SAFFLE JR;
HIGGINS AF; THOMAS DP; KARKER VV: Efficacy of
low-dose heparin in prevention of extensive
deep-vein thrombosis in patients undergoing total
hip replacement. LANCET, I (1976) 1151-1154
- (130) SALOMON J; BOUNAMEAUX Y: Etude des antigènes
plaquettaires et, en particulier, du fibrinogène.
THROMB DIATH HAEMORRH, 2 (1959) 93-110
- (131) SALZMAN EV: Prevention of venous thromboembolism
by agents affecting platelet function. THROMB
DIATH HAEMORRH, 54 (1973) 347-352
- (132) SALZMAN EV; ROSENBERG RD; SMITH LG; LEMMON JL;
FAVREAU L: Effect of heparin and heparin frac-
tions on platelet aggregation. J CLIN INVEST,
65 (1980) 64-73

- (133) SCHAWER AI; HANDI4 BI: The role of platelets in thrombotic and vascular disease. PROG CARDIO-VASC DIS, 22 (1979) 31-52
- (134) SCHANDER K; EITZEL P; REHM A: Untersuchungen über das Verhalten der Blutgerinnung bei der postoperativen Thrombembolieprophylaxe mit Heparin. ARCH GYNAEKOL, 219 (1975) 543-544
- (135) SCHÖNBORF TH: Thrombembolieprophylaxe mit Heparin und Kombinationspräparaten. MED WELT, 30 (1979) 11-17
- (136) SCHRIEVER HG; STEFAN J; EPSTEIN E; HILTZ MD: Statistical correlation and heparin sensitivity of activated partial thromboplastin time, whole blood clotting time and an automated coagulation time. AM J CLIN PATHOL, 60 (1973) 323-329
- (137) SMITH RC; DUNCANSON J; RUCKLEY CV; WEBSTER PG; ALLAN JC; DAUER J; DOLTO4 AE; HUYSTER PM; PEPPER DS; CASH JD: β -thromboglobulin and deep vein thrombosis. THROMBOS HAEEMATAS, 39 (1978) 333-345
- (138) SOKAL G: Etude méthodologique des plaquettes sanguines et de la métamorphose visqueuse aux moyens d' antisérums fluorescents antifibrinogènes et antiplaquettes. ACTA HAEMATOL, 28 (1962) 313-325
- (139) SPECTOR I; CORN M: Control of heparin therapy with activated partial thromboplastin times. JAMA, 201 (1967) 157-159
- (140) STAHATAXIS JD; KAKKER VV; LAWRENCE D; WARD VP: Synergistic effect of heparin and dihydroergotamin in the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. In Pabst R.W. Maurer G.: Postoperative Thrombembolieprophylaxe, S. 109, SCHATTAUER, Stuttgart/New York 1977

- (141) STATISTISCHES JAHRBUCH DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND FÜR 1975
- (142) STEAD H; KAPLAN AP; ROSENBERG RD: Inhibition of activated factor XII by antithrombin-heparin cofactor. J BIOL CHEM, 251 (1976) 6481
- (143) STPUVER GP; BITTNER DL: The partial thromboplastin time (Cephalin time) in anticoagulation therapy AM J CLIN PATHOL, 39 (1962) 473-481
- (144) STURMREICHNER J: Untersuchungen zur Reaktionsweise des Heparin. FOLIA HAEMATOL, Leipzig 104 (1977) 731-732
- (145) TSCHEKKE H; WESTERMAIN K; TRENTZ O; PRETSCHNER P; HELLMANN J: Thromboembolische Komplikationen und ihre Prophylaxe beim Hüftgelenkersatz. UNFALLHEILKUNDE, 91 (1979) 178-187
- (146) VINAZZER H; LOEW D: Beeinflussung stasebedingter Änderungen des Gerinnungsmechanismus durch niedrig dosiertes Heparin und durch Azetylsalicylsäure. BLUT 36 (1979) 275-283
- (147) VIRCHOW R: in Jorgensen L: Vessel wall and thrombogenesis: vascular injury, atherosclerosis. In: Thrombosis; mechanisms and control. SCHATTAUER, Stuttgart 1973
- (148) WALSH PN: The effects of collagen and kaolin on the intrinsic coagulant activity of platelets. Evidence for an alternative pathway in intrinsic coagulation not requiring factor XII. BR J HAEMATOL, 22 (1972) 393
- (149) WEISS HJ; MITCHELL LD; KAPLAN KL; LAGES PA; CHERNOFF A; HOSSEL HL; DEWITT GOODMAN; BAUMGAERTNER HP: Heterogeneity in storage pool deficiency; studies on granule-bound substances in 10 patients including variants deficient in α granules, platelet factor 4, β -thromboglobulin and platelet-derived growth factor. BLOOD, 54 (1967) 1296-1319

- (140) WESSLER S: Thrombosis in the presence of vascular stasis. AM J MED, 33 (1962) 648
- (151) WESSLER S; YIN ET: Theory and practice of minidose heparin in surgical patients. A status report. CIRCULATION, 47 (30) (1973) 671-676
- (152) WESSLER S; WARD K; HO C: Studies in intravascular coagulation III. The pathogenesis of serum-induced venous thrombosis. J CLIN INVEST, 34 (1955) 647-651
- (153) WEGSTHAGEN K; THUMPF O; BREITENBERG P; WILHELM J; REUTER T: Medikamentöse Thromboseprophylaxe bei hästhesiologischen Eingriffen. In Debat P.H. und Hauser G.: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe. SCHATTAUER, Stuttgart 1977
- (154) KIM H; GILL; WATSON M: Thrombotic complications of heparin therapy: Including six cases of heparin-induced skin necrosis. ANN SURG, 190 (5) (1980) 595-608
- (155) WILLIAMS HT: Prevention of postoperative deep vein thrombosis with perioperative subcutaneous heparin. LANCET, II (1971) 950-952
- (156) WILLIAMS AR; CHARTER BV; ALLEN KA; SHERWOOD MR; HANCOCK JH: Release of β -thromboglobulin from human platelets by therapeutic intensities of ultrasound. BR J HAEMATOL, 40 (1978) 133-142
- (157) WU KK; BARNES RW; HOAK JC: Platelet hyperaggregability in idiopathic recurrent deep vein thrombosis. CIRCULATION, 53 (1976) 687-690
- (158) YIN ET; WESSLER S: Heparin-accelerated inhibition of activated factor X by its natural inhibitor. BIOCHEM BIOPHYS ACTA, 201 (1970) 387
- (159) YIN ET; WESSLER S; STOLL: Biological properties of the naturally occurring plasma inhibitor to activated factor X. J BIOL CHEM, 246 (1971) 3703
- (160) ZINN WJ: Side reactions of heparin in clinical practice. AM J CARDIOL, 14 (1964) 36-38

VIII LEBENS LAUF

Am 2. Dezember 1952 wurde ich als Sohn des Kunsthändlers Rudolf Alois Rieser und seiner Ehefrau Pia Katharina Rieser, geb. Sauter, als erstes von vier Kindern in Ravensburg geboren.

Nach der Grundschule besuchte ich 1964 das Albert Einstein Gymnasium in Ravensburg und absolvierte 1973 das Abitur.

Aus dem Wehrdienst wurde ich als Leutnant d.R. 1975 entlassen.

Im Sommersemester des Jahres 1975 begann ich das Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin. Nach dem Physikum wechselte ich 1977 zur Humanmedizin über und erhielt am 7.12.1981 die Approbation.

